

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Henri NEBENZAHL

Né le 16 Septembre 1904, à Andrichau

L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES TUMEURS DE LA POULE

HOMOLOGIES DES SARCOMES
AVEC CEUX DES MAMMIFÈRES ET DE L'HOMME

ÉTUDE CRITIQUE

TRAVAIL FAIT A L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS
(LABORATOIRE DU DOCTEUR PEYRON)

Président : M. CHAMPY, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1934

No
645

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Henri NEBENZAHL

Né le 16 Septembre 1904, à Andrichau

L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES TUMEURS DE LA POULE

HOMOLOGIES DES SARCOMES
AVEC CEUX DES MAMMIFÈRES ET DE L'HOMME

ÉTUDE CRITIQUE

TRAVAIL FAIT A L'INSTITUT PASTEUR DE PARIS
(LABORATOIRE DU DOCTEUR PEYRON)

Président : M. CHAMPY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1934

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÆPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.	LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
BERNARD Étienne. Pathologie médicale.	LEMAIRE Pathologie expérimentale.
BOULIN Pathologie médicale.	LEVEUF Pathologie chirurgicale.
BROCQ Pathologie chirurgicale.	M ^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
BULLIARD Histologie.	LÉVY-VALENSI.. Neurologie et Psychiatrie.
CATHALA Pathologie médicale.	MOREAU Pathologie médicale.
CHABROL Pathologie médicale.	MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.	MOUQUIN Pathologie médicale.
DOGNON Physique.	OBERLING Anatomie pathologique.
DONZELOT Pathologie médicale.	PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
FEY Urologie.	PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
GALLIARD Parasitologie.	PORTES Obstétrique.
GASTINEL Bactériologie.	QUÉNU Pathologie chirurgicale.
GATELIER Pathologie chirurgicale.	RICHEL Physiologie.
DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.	SANNIÉ Chimie biologique.
GAYET Physiologie.	SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
GIROUD Histologie.	SÉZARY Dermatologie et syphili- graphie.
HAGUENAU Pathologie médicale.	TROISIER Pathologie expérimentale.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.	TURPIN Pathologie médicale.
HAZARD Pharmacologie.	VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie médicale
HUGUENIN Anatomie pathologique.	VELTER Ophtalmologie
JOANNON Hygiène.	VIGNES Obstétrique.
LABBÉ (Henri)... Chimie biologique.	WILMOTH Pathologie chirurgicale.
LACOMME Obstétrique.	

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.	LEROUX Anatomie pathologique.
BUSQUET Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.	ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	ECALLE	} Clinique obstétricale
AUBERTIN		GUÉNIOT	
BRULE		LE LORIER	
CHIRAY		LÉVY-SOLAL	
DUVOIR		METZGER	
HARVIER			
LIAN			
MM.			
BASSET	} Clinique chirurgicale.		
CADENAT			
HEITZ-BOYER ..			
MOCQUOT			
MOURE			
SCHWARTZ.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.....	Éducation physique
FREY.....	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MA CHÈRE FEMME

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAMPY

De la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous fait l'honneur de présider notre thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PEYRON

De l'Institut Pasteur et de l'Université d'Aix-Marseille

Nous le remercions pour l'accueil si bienveillant qu'il nous fit dans son laboratoire et pour les conseils qu'il nous a prodigués au cours de ce travail comme dans nos travaux antérieurs.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE NICLOUX

De la Faculté de Médecine de Strasbourg
Directeur de l'Institut de Chimie biologique

Que nous prions très respectueusement de bien vouloir agréer notre reconnaissance pour ses bonnes leçons qui nous ont guidé pendant nos 4 ans de séjour dans son laboratoire.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. ROCHE

De l'Université d'Aix-Marseille

En souvenir de notre collaboration.

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ
DE STRASBOURG

A MON JURY DE THÈSE

INTRODUCTION

L'étude des sarcomes des oiseaux et de leurs homologues avec ceux des mammifères, représente actuellement, le problème le plus important de la pathologie comparée des tumeurs. Cette question qui n'est ouverte que depuis 1910 a déjà fait l'objet d'un nombre considérable de travaux, et depuis deux ou trois ans, elle évolue avec une particulière rapidité en raison des éléments nouveaux, et souvent contradictoires, qui viennent d'être apportés par l'étude de la leucémie des poules, et des sarcomes expérimentaux du goudron.

Il nous a paru intéressant de dégager l'état actuel de nos connaissances sur ces divers points, sous forme d'une revue critique utilisant spécialement les documents réunis au laboratoire de M. le Professeur PEYRON. Elle succède aux monographies antérieures, de PECHENARD, et de MAKOWER, sur les tumeurs spontanées, et à celle plus récente de NICOLAI (monographie V, 1931 : étude expérimentale des tumeurs spontanées, comparaisons et caractères généraux des cas jusqu'ici produits par greffe ou filtrat). Nous ne nous dissimulons pas les difficultés et par suite l'imperfection de notre étude ; sur la plupart des points que nous aurons à envisager, d'éminents cancérologues ou biologistes sont en désaccord complet. Il ne saurait donc être question d'apporter une opinion personnelle, dans une question aussi difficile,

mais simplement de faire le point en séparant les faits bien établis, des notions reconnues inexactes ou déjà abandonnées, et de celles qui sont en cours d'études. Nous voulons espérer que cette monographie sera utile au moins par sa documentation, à ceux qui aborderont après nous la question.

LIVRE I

FRÉQUENCE ET CARACTÈRE GÉNÉRAUX DES TUMEURS SPONTANÉES DES OISEAUX

Se rapporter pour cette question à l'étude de Makower (Monographie n° V du laboratoire Peyron) qui donne la bibliographie. Nous nous bornerons à rappeler ici sommairement les points essentiels d'après l'exposé récent donné par A. Peyron dans son *Précis élémentaire de l'Encyclopédie Médico-chirurgicale*. Il existe de grandes variations dans la fréquence des tumeurs, des oiseaux suivant qu'on classe ou non avec elles les diverses variétés de lésions leucémiques qui représentent dans certains élevages le tiers ou même la moitié des lésions. En les comprenant on trouve approximativement 3 à 4 % par rapport aux animaux malades et 1 à 1 1/2 % par rapport aux animaux sains des élevages. Donc, la fréquence est un peu moindre que chez les Mammifères. Par contre, l'apparition de la tumeur se fait à un âge plus précoce que chez ces derniers en raison probablement de la fréquence des sarcomes et surtout des tumeurs ovariennes (qui s'observent dès que les poules commencent à pondre ; rôle de la congestion). Parmi les épithéliomes, les tumeurs ovariennes sont prédominantes, leur origine est discutée (wolffienne ou péritonéale), les cancers du tube digestif sont rares, les mélanomes font presque complètement défaut et pour les cancers cutanés on ne connaît que ceux des pattes (papillomes ou cancers provoqués par un Aca-rien). Les embryomes sont exceptionnels dans l'ovaire,

presque tous se rencontrent dans le testicule. Mis à part les Gallinacés chez lesquels prédominent les tumeurs de l'ovaire, les oiseaux montrent une fréquence particulière des tumeurs du rein (tumeurs de type banal chez les perroquets, tumeur du blastème métanéphrique chez les jeunes coqs). Les hyperplasies lympho-myéloïdes avec ou sans leucémie sont beaucoup plus fréquentes que chez les mammifères. Les sarcomes (mis à part les cas douteux et anciens de type globo-cellulaire) s'homologuent complètement à ceux des Mammifères, surtout dans les deux variétés ; fusiforme et polymorphe, d'où l'importance de l'étude expérimentale de ces derniers pour la démonstration d'un agent pathogène filtrant. Certains sarcomes représentent des myomes malins méconnus. Les tumeurs endocrines sont plutôt rares (surrénales, corps thyroïde). Le caractère fondamental des métastases consiste dans le fait qu'elles sont presque exclusivement viscérales (poumon, foie, ovaire) en raison de l'absence chez les Gallinacés de ganglions lymphatiques. Dans le sarcome greffé on peut avoir, selon Peyron, outre les métastases vraies par embolie, des pseudo-métastases, par prolifération du stroma des organes sous l'influence du virus en circulation. Mais dans les tumeurs spontanées l'étude de ce processus n'est pas aussi avancée.

OISEAUX EN CAPTIVITÉ. — D'après les statistiques empruntées au Jardin Zoologique de Philadelphie on a retrouvé sur 6.900 animaux autopsiés, 84 tumeurs, soit un peu plus de 1 %. Plus de la moitié (42 cas sur 1.175 autopsies) proviennent du groupe des perruches et perroquets. Le perroquet proprement dit (*Melopsittacus undulatus*) donne environ 16 % de tumeurs. Vient ensuite le groupe des Gallinacés, les phasianidés (faisan) en donne environ 15 %.

En résumé, actuellement, l'intérêt des tumeurs est lié non seulement à l'origine du sarcome infectieux de la poule, mais à la démonstration qu'elles apportent d'une prédispo-

sition d'espèce à certaines tumeurs particulières (rein) et aux données relatives au rôle de la sénilité. La fréquence des tumeurs chez les perroquets ne doit pas résulter de leur âge avancé, car elles sont exceptionnelles dans d'autres groupes d'oiseaux qui montrent également une longévité supérieure à la moyenne.

P.-S. — On trouve dans les *Bulletins de l'Association française pour l'Étude du Cancer* une série de cas récents postérieurs à la monographie de Makower, en particulier plusieurs étudiés par le professeur Champy et ses collaborateurs.

Récemment (*Bull. Acad. Med.*, Paris, 20 déc. 1932, p. 1631) Champy a apporté des observations favorables à l'existence d'un virus cancéreux. Sur 4 canards de Barbarie introduits depuis 4 ans dans un élevage, l'un d'eux a présenté, deux ans après, une tm. de l'oreille bilatérale du type embryome ; sur 6 pintades introduites depuis 4 ans, dans le même élevage, l'une est morte d'une tumeur de l'intestin ayant donné une métastase hépatique ; cette constatation est d'autant plus importante que les tumeurs malignes sont, chez les pintades, d'une extraordinaire rareté.

D'autre part sur 4 tritons contenus dans un même bocal, 3 ont montré un épithéliome cutané de la queue ou du dos.

LIVRE II

LES TUMEURS SPONTANÉES REPRODUITES PAR GREFFE OU FILTRAT

Depuis les premières constatations faites au Japon et à l'Institut Rockefeller en 1910, les cas se sont multipliés. Nous nous bornons pour chacun d'eux à résumer les caractères fondamentaux. Nous les grouperons, d'autre part, dans un tableau indiquant si la reproduction par filtrat ou extrait desséché a été obtenue.

I

CAS DE L'INSTITUT ROCKFELLER

Cas I. — (1910) Rous. — Sarcome de type fusiforme. Coq de race Plymouth rock. Tumeur pectorale droite, volume d'une pomme, accroissement lent, état général intact. Extirpation presque totale sous anesthésie. Tumeur sous-cutanée avec quelques adhérences à la peau sur nécrose centrale, greffe au trocart dans la cavité péritonéale et le muscle pectoral du côté opposé sur le même animal, ainsi que sur deux coqs du même lot.

Au bout de 35 jours, mort du porteur initial. A l'autopsie, gros nodule pectoral à nécrose centrale. Dans la cavité péritonéale, liquide jaunâtre, nodules sur le foie, le feuillet pariétal de la séreuse et la région pelvienne. Ultérieurement, greffe poursuivie avec succès sur des animaux de même race, puis de races différentes. Échec

complet sur le pigeon, évolution particulièrement rapide sur les jeunes poulets. Au début, pas de métastases pulmonaires.

Dans les mémoires ultérieurs, étude détaillée d'une série de points (variation de structure et d'évolution, métastases, que nous retrouverons plus loin). C'est cette tumeur communiquée aux divers laboratoires d'Europe qui a été l'objet de la plupart des recherches expérimentales...

Histologiquement, type fusiforme. Après une série de greffes, dégénérescence myxoïde allant parfois jusqu'à la fonte cellulaire complète avec apparence pseudo-kystique. En somme, dispositions histologiques identiques à celles du cas I de Peyron).

Cas II. — ROUS et TYTLER. — Ostéochondrosarcome. — Tumeur de forme irrégulièrement sphérique située à l'extrémité du sternum, et adhérente au périoste. Dimensions: $6,6 \times 4$, section d'aspect blanchâtre avec zones transparentes faisant penser à du cartilage. Greffe au trocart sur l'animal porteur d'une série de fragments, les uns dans le tissu sous-cutané, les autres dans les muscles pectoraux. 36 jours après, le nodule initial ne montre pas de signes de croissance, mais un simple abcès. Six des fragments greffés sont perceptibles. En raison de l'altération de l'état général on sacrifie l'animal et des greffes au trocart sont pratiquées sur 20 jeunes poulets de plymouth Rock : deux meurent d'affections intercurrentes, sur les 18 autres, 12 ont des tumeurs perceptibles au 31^e jour. Ensuite, greffes faciles et répétées ; la tumeur atteignait en 1913 sa septième génération. Intégrité jusqu'au bout de l'état général. Pas de métastases, assez souvent, état stationnaire ou même régression au bout de quelques mois de développement. La mort survient rarement du fait de la tumeur, l'auteur ne précise pas la durée de la survie qui a dû être des plus variables. Pourcentage des greffes positives : 60 % environ. On n'a pas noté ici l'accélération qui s'observe habituellement au cours de la série des greffes.

La tumeur spontanée est constituée par plusieurs zones de structure variable : os pré-cartilage, cartilage hyalin, ce dernier passe progressivement à un tissu ostéoïde qui se calcifie dans certains points. La crête du sternum est incluse dans les trabécules osseuses de la tumeur. Les petits greffons sous-cutanés ou intramusculaires sont exclusivement constitués de précartilage ; ils montrent une

architecture cellulaire dense, un accroissement et des propriétés infiltrantes plus marquées que dans la tumeur du type habituel. Tytler décrit l'évolution métaplasique du cartilage en tissu ostéide ; les ostéoblastes ne lui paraissent jouer aucun rôle dans l'édification des travées osseuses. Le tissu myéloïde s'observe en de nombreux points dans les tumeurs greffées aussi bien que dans la tumeur initiale. L'auteur décrit à ce propos quatre types cellulaires plus ou moins mélangés : cellules conjonctives globuleuses ; cellules basophiles à peu ou pas de granules, myélocytes et polynucléaires. Il semble que le myélocyte soit issu de la cellule conjonctive.

NOTA. — Cette intéressante tumeur a présenté dans la suite des modifications assez brusques dues peut-être à une inoculation ou mélange accidentel de l'agent pathogène du sarcome à marche rapide du type I. Ce fait paraît résulter d'une communication de Tytler parue dans la *Lancet* (8 août 1925). Il y précise que durant les premiers passages la tumeur gardait un caractère absolument bénin. Toujours encapsulée la greffe offrait pendant 5 à 6 semaines un type purement cartilagineux, cessait alors de croître pour s'ossifier de façon plus ou moins complète (espèces médullaires avec tissu myéloïde, etc.). Mais à partir du 5^e ou 6^e passage elle prit assez rapidement en trois à quatre générations une allure maligne (consistance molle, infiltration des tissus voisins, évolution plus rapide, structure indifférenciée). C'est seulement à partir de cette date que Tytler put obtenir sa reproduction par filtrat. Ultérieurement, ce fut le laboratoire de Murphy qui assura la transmission et d'après sa communication orale à Tytler, la néoplasie aurait finalement revêtu l'aspect du sarcome n° I, tout en gardant quelques caractères particuliers. Tytler considère comme vraisemblable que ces modifications ont pu être produites par inoculation accidentelle du virus de cette dernière qu'on étudiait dans le même laboratoire sans se préoccuper alors d'une contagion éventuelle. Étant donnés ces faits, Pentimalli qui avait poursuivi en Italie pendant quelque temps l'étude de la tumeur de Tytler reconnaît aujourd'hui qu'on ne peut plus en tirer de déductions sûres sur la spécificité, l'unité ou au contraire la pluralité éventuelles des virus sarcomateux de la poule. (Pentimalli. Conférence à l'Institut sérothérapique de Milan, 1926).

Cas III. — ROUS et LINDA LANGE. — Sarcome. L'animal présente des tumeurs dans les masses musculaires du membre inférieure de chaque côté de l'articulation du genou. Mais à l'autopsie on découvre une autre tumeur certainement primitive, localisée dans le gésier et développée aux dépens de la paroi antérieure de l'organe. Dimensions de $4,3 \times 4,3$, bosselures à la périphérie avec des petits nodules mésentériques, la tumeur est dépourvue de capsule et complètement circonscrite par la paroi musculaire. On constate des petits nodules dans le foie sur la surface antérieure de l'organe. En plus, une série des nodules dans les masses musculaires, un dans l'extenseur de la cuisse avec adhérences au périoste, un autre au-dessous du genou ; leurs caractères sont identiques ; il s'agit de nodules durs non encapsulés ; l'articulation est envahie par des masses végétantes ainsi que la moelle osseuse du fémur. Autre nodule dans les muscles du cou au-dessus de la clavicule, un dernier enfin dans la musculature de la face interne du bassin. Greffes pratiquées sur des poulets de même race (Leghorn) dans les deux régions pectorales. Évolution d'abord lente, puis accélérée après une série de passages qu'on pratique dès que les greffons deviennent perceptibles, la tumeur est finalement transplantée dans la race Plymouth Rock et son évolution y est beaucoup plus rapide (fait paradoxal souligné par Rous en opposition avec ses deux premières tumeurs). Dans certains cas, l'extirpation partielle pratiquée seulement pour la greffe a donné lieu à une récurrence rapide. Les métastases montrent une prédilection très marquée pour les masses musculaires des membres, les viscères étant rarement intéressés (différence avec la tumeur 1) sauf toutefois chez les animaux de race Plymouth Rock, les injections intra-veineuses n'ont donné aucun nodule pulmonaire (autre différence avec la tumeur I). Histologiquement, Rous avait souligné comme caractères distinctifs la présence de cavités vasculaires sinusoïdes (apparences fissuraires), mais il a été reconnu depuis par divers auteurs, en particulier par Peyron, que cette disposition pouvait apparaître dans la plupart des sarcomes aviaires d'une façon plus ou moins intermittente. Considérée comme un sarcome conjonctif, cette curieuse tumeur représenterait plutôt dans l'opinion de Peyron un myome méconnu en dégénérescence maligne, ce qui expliquerait plus facilement, avec la notion d'un virus myotrope

(voir plus loin) la prédilection des métastases pour les muscles ; et peut-être s'agirait-il pour la tumeur spontanée comme pour les générations ultérieures, de pseudo-métastases, ainsi qu'on l'exposera plus loin. La difficulté de distinction entre certains myomes dégradés et les sarcomes du tissu conjonctif est un fait bien connu. De toute façon, c'est seulement Rous qui pourrait, par une étude de révision minutieuse des évolutions cellulaires de sa tumeur, nous fixer sur ce point encore douteux. L'hypothèse de l'origine musculaire expliquerait certainement mieux l'ensemble des particularités, et il est intéressant de noter que le biologiste américain, à la fin de son mémoire (p. 661) souligne lui-même que cette topographie anormale des métastases pourrait constituer un argument contre leur origine embolique et en faveur de leur genèse sur place sous l'action d'un élément infectieux venu de la circulation pulmonaire. Il achève sa description histologique en insistant sur l'absence de nécrose, d'hémorragies et de cellules géantes comme caractères de distinction vis-à-vis de la tumeur n° 1.

Tumeur n° 38. — Masse irrégulière et volumineuse (10 cm. × 6 × 7 cm.) développée dans le tissu sous-cutané du membre inférieur gauche. Capsule incomplète, cavité centrale nécrotique, pas de métastases. D'après la description et surtout les micro-photos (pl. 69, p. 576) aspect général de fibrosarcome (les tumeurs greffées ont d'ailleurs eu une évolution lente). Elles ont montré le type vasculaire à cavités sinusoides que Rous avait d'abord cru spécial à sa tumeur du gésier n° 18. Reproduction par filtrat ainsi que par extrait desséché (qui n'avait rien donné dans la tumeur n° 18). Les tumeurs greffées ont, par contre, montré la même prédilection des métastases dans les muscles striés et la même immunité relative des poumons. Après quelques générations, les dispositions histologiques étaient identiques à celles de la tumeur n° 18.

Tumeur n° 43. — Développée dans le muscle pectoral et adhérente au sternum, pas de capsule. Éléments de type fusiforme avec par places, cellules géantes. L'évolution des tumeurs greffées s'est progressivement accélérée (3 fois plus rapide à la 8^e génération qu'à la première). Parallèlement, ramollissement et hémorragies dans le tissu néoplasique. Les métastases qui, dans la tumeur primitive

intéressaient le cœur et le pœumons, firent défaut dans les 3 premières générations, réapparurent à la 4^e aux mêmes points et plus tard se généralisèrent. Lange note dans les greffes pectorales, la tendance non seulement à la dissociation des fibres musculaires, mais même à l'invasion du sarcolemme avec substitution. En fait, la figure 4 (microphoto) de sa planche 74 montre des dispositions qui paraissent identiques à celles des figures données par Peyron sur la transformation néoplasique des fibres musculaires. Lange souligne les analogies générales (structure, évolution, métastases) de cette souche avec le type 1.

AUTRES CAS DE L'INSTITUT ROCKFELLER

D'autres sarcomes auraient été greffés, mais en l'absence de descriptions spéciales comme de tableau général nous ignorons s'il s'agit de tumeurs spontanées ou des diverses tumeurs expérimentales obtenues à l'aide de l'arsenic, du goudron dans les laboratoires de Murphy de Carrel, etc.

LES CAS JAPONAIS

1^o Observation initiale de FUSHINAMI et INAMOTO (1911). — Myxo-sarcome. Tumeur sous-cutanée de l'aile droite, nombreux nodules métastatiques. N'ayant pu nous rapporter aux publications japonaises, nous ignorons si c'est avec cette tumeur qu'ont été réussies les greffes hétérogènes (au canard).

Il existe en effet (d'après le mémoire de Tadenuma cité plus loin) un second cas de même type myxoïde, greffé au laboratoire de Fushinami, mais nous n'avons pu trouver de renseignements sur la tumeur spontanée.

2^o MUTO (1915). — Ostéo-chondro-sarcome. Tumeur tibio-tarsienne (coq). Volume d'un poing, structure polymorphe, os, cartilage, etc. Origine périostique. Métastases dans le foie, le poumon, le rein, le médiastin, greffé durent trois générations.

3^o FUSHINAMI et KATO (1916). — Poule. Chondrome, structure analogue à celle d'un chondrome humain. Cellules cartilagineuses

étoilées et polymorphes noyées dans une substance fondamentale homogène. Par places, cartilage de type hyalin pur. La tumeur a pu être greffée pendant 100 générations avec 88 % de succès.

4° FUSHINAMI (1915). Fibrome. — Il faut y ajouter les cas divers obtenus par les Japonais pour lesquels faute de renseignements détaillés nous nous bornons à indiquer simplement la nature de la tumeur greffée.

INAMOTO (1913). — Myxosarcome.

HAYASHI (1915). — Fibromyosarcome qui a pu être reproduit par filtrat et par greffe.

MUTO (1915). — Tumeur tibio-tarsienne (coq). Volume d'un poing, structure polymorphe, os, cartilage, origine périostique, métastases foie, poumons, reins, médiastin. Une greffe a pu être réalisée durant trois passages. Il s'agit d'un ostéo-chondro-sarcome.

YAMAMOTO (1918). — Sarcome fusocellulaire.

OSHIMA (1919). — Sarcome greffé avec succès.

KUBO (1923). — Fibrome.

Cas de PENTIMALLI (1916). — Poule. Sarcome de type fusiforme. Tumeur de la région pectorale en rapport avec l'extrémité de la crête sternale. Volume d'une mandarine. Une émulsion en liquide de Ringer est injectée au porteur lui-même (muscle de la jambe) et dans le muscle pectoral de 4 poulets). A la troisième semaine, trois présentaient une tumeur. Les greffes de la 2^e génération revêtent déjà le type hémorragique avec métastases hépatiques.

Reproduction : a) par un extrait desséché (qui reste actif au bout de 11 mois) ; b) par filtrat à travers bougie Berkeld V ; échec après filtrat simple, réussite après adjonction de Kieselguhr.

CAS DE TEUTSCHLAENDER

Cas I (1921). — Sarcome polymorphe occupant la partie inférieure du cou, la région pectorale et une partie de l'épaule.

Surface de section grisâtre, avec zones, les unes rouges (hémorragie) les autres jaunâtres (nécrose), généralisation viscérale dans les deux poumons.

Grefe dans le muscle pectoral droit d'une poule d'un an. Mort au bout de 143 jours.

Histologiquement. — Aspect variable suivant les cas : tantôt

type cellulaire dense, tantôt prédominance d'une substance fondamentale intercellulaire de structure fibrillaire ou mucoïde ; ces deux types pouvant se retrouver côte à côte. Évolution accélérée avec la série des greffes, mort habituelle au bout de trois à



FIGURE 1. — Sarcome de la paroi latérale du thorax chez une poule. Tumeur dure et bosselée du volume d'une orange. Première tumeur greffée à l'Institut Pasteur. Vue d'ensemble de la tumeur spontanée, montrant l'architecture fasciculée du sarcome et les cavités sinusoïdes à endothélium nettement délimité. La direction des faisceaux varie suivant les points. (Hemateine Van Gieson.)

Cas 1) du laborat. Peyron. B. A. C. Novembre 1926. Cas 6058.

quatre semaines. L'auteur a greffé ultérieurement trois nouveaux cas (II, III, IV)

Cas II. — Depuis le 9 décembre 1927 : 7 passages.

Cas III. — Depuis le 10 mai 1928 : 4 passages.

Cas IV. — Depuis le 23 mars 1929 : 4 passages.

Histologiquement. Aspect analogue à celui de la tumeur décrite en 1921, tantôt myxomateux, tantôt angiomateux ; mais elles s'en distinguaient par une virulence moins marquée.

Teutschlaender ne donne pas de détails ni sur l'origine, ni sur l'évolution ultérieure de ces tumeurs.

CAS DE PEYRON

Cas I avec SURMONT et THOMAS (*Bull. Ass. Cancer*, nov. 1926). Sarcome fusiforme. Poule. Tumeur dure et bosselée du volume d'une orange développée sur la paroi latérale du thorax et adhérent dans la profondeur à la paroi costale.

A la coupe, aspect blanchâtre, nacré, homogène et de consistance dure. L'apparence était celle d'un myome utérin bénin et même par places d'un chondrome. Elle laissa l'impression qu'il s'agissait d'un fibrome bénin dont la greffe échouerait.

Mais la greffe, une fois faite, on découvrit à l'autopsie un énorme noyau blanchâtre, homogène (mais de consistance moins dure et d'apparence plus nettement sarcomateuse) située entre la face inférieure du diaphragme et le lobe droit du foie qu'il échançait. Cette masse présentait en avant un prolongement le long du bord antérieur du foie jusqu'à la ligne médiane. Viscères normaux.

Greffe. Par une émulsion centrifugée injectée à 8 animaux d'âges divers. Ce ne sont pas les plus jeunes animaux qui ont fourni les greffes les plus rapides. L'injection de l'émulsion, mélangée à du Kieselgurh a été faite dans le muscle pectoral d'un seul côté ; en outre, un des coqs en a reçu 1/2 cc. dans une bajoue. Dès la 4^e semaine, deux des jeunes poulets présentaient un relief plus accentué de la région pectorale, et une semaine après les bosselures étaient nettement perceptibles, beaucoup plus dures que dans la greffe de la tumeur de Rous, type 1.

Au total, la greffe a été positive sur 7 des 8. A l'autopsie de ces animaux de première génération, la tumeur avait conservé le même aspect homogène et dur de la tumeur primitive. Néanmoins des métastases pulmonaires, existaient chez la plupart d'entre eux.

Dans les générations ultérieures : évolution accélérée, cavité dégénérative avec hémorragies comme dans la greffe de la tumeur de

Rous, mais à un moindre degré. On a conservé cette tumeur durant 17 générations, de septembre 1926 jusqu'en janvier 1928.

Examen histologique. — Apparence de fibro-sarcome dans la

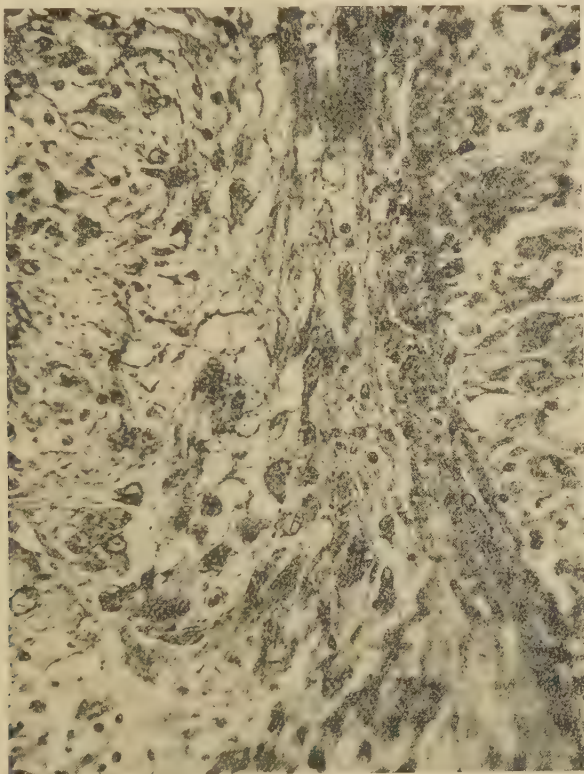


FIGURE 2. — Tumeur *idem* greffée 1^{re} génération. Vue d'ensemble montrant une zone sarcomateuse nettement maligne, dans laquelle une grosse artère (qui n'est pas représentée) se trouvait encerclée. A droite, travée du stroma conjonctivo-vasculaire à direction verticale oblique. Les faisceaux sarcomateux sont sectionnés transversalement sur les côtés droit et gauche et longitudinalement dans le milieu. En ce dernier point, quelques éléments à noyaux multiples, d'apparence polymorphe. (Hématéine Van Gieson.)

tumeur spontanée, et de sarcome malin ou polymorphe dès la première greffe, mais l'absence ou la rareté des foyers de nécrose constitue un caractère distinctif par rapport à la tumeur I de Rous.

Cas II. — Sarcome polymorphe. Poule. Tumeur de la partie supérieure de la cuisse. Aspect mou avec substance mucoïde au raclage.

Pas de métastases, la reproduction a été obtenue par greffe et filtrat, évolution maligne avec métastases habituelles (poumons) ;

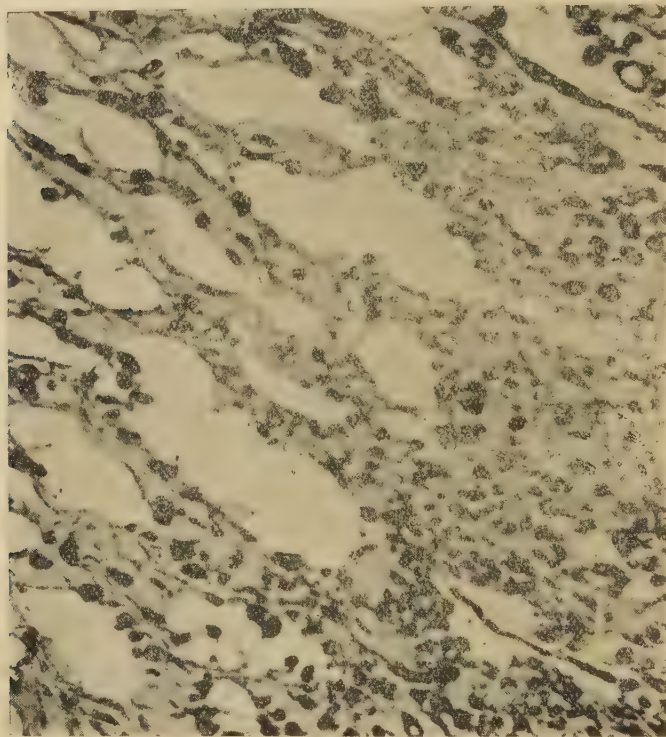


FIGURE 3. — Greffe *idem*, 1^{re} génération. Passage du type dense à droite, aux aspects myxoïdes, à gauche (Hématéine Van Gieson.)

et mort des animaux au bout de trois semaines. La tumeur a disparu accidentellement au bout de 14 mois au 12^e passage (épidémie).

Histologiquement, type fusiforme prédominant dans la tumeur spontanée, dispositions identiques à celles de la tumeur précédente. Dans les générations ultérieures, l'aspect myxoïde et polymorphe est fréquent.

Cas III. — Fibrosarcome. Poule. Tumeur de la région pectorale gauche étendue de la base du bréchet et de la fourche sternale jusqu'à l'aile. Volume d'une grosse orange, très dure adhérent, d'une

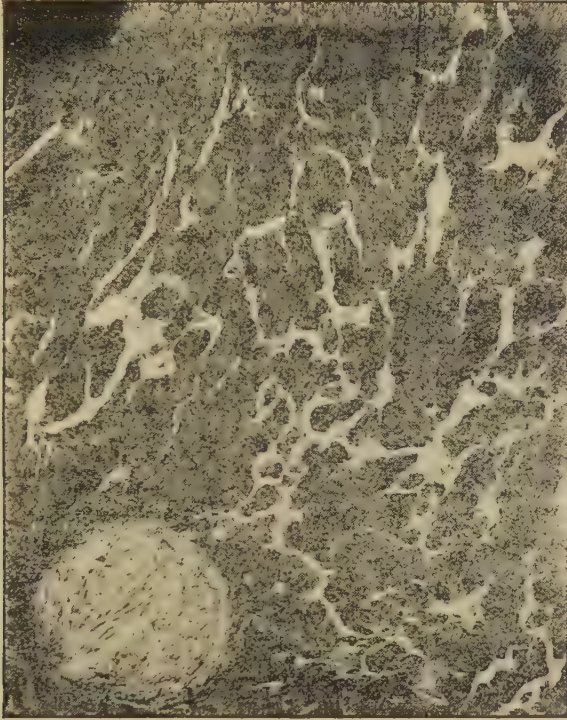


FIGURE 4. — Sarcome de la région postéro-latérale du cou (poule.) Volume d'une mandarine.

Peyron, Surmont, Chrétien (B. A. C. 1926).

Vue d'ensemble montrant les apparences fissuraires (cavités vasculaires allongées à endothélium rudimentaire).

En bas et à gauche; zone myxoïde d'aspect clair montrant le début d'un processus analogue à celui qui s'observe dans les tumeurs greffées.

Nous donnons cette figure malgré qu'il ne s'agisse pas d'une tumeur greffée, parce qu'elle montre bien l'aspect fissuraire et surtout l'apparition de zones myxoïdes isolées.

part, à la peau (ulcération), de l'autre, au tissu musculaire dans lequel elle est incluse.

A la section, tissu fibreux et nacré, petits kystes à contenu gélati-

niforme jaunâtre, pas de métastases, greffe le 31 août 1927, par émulsion avec Kieselguhr, à 6 poules par injection intra musculaire dans le pectoral droit. Une poule fut sacrifiée le 3 décembre.

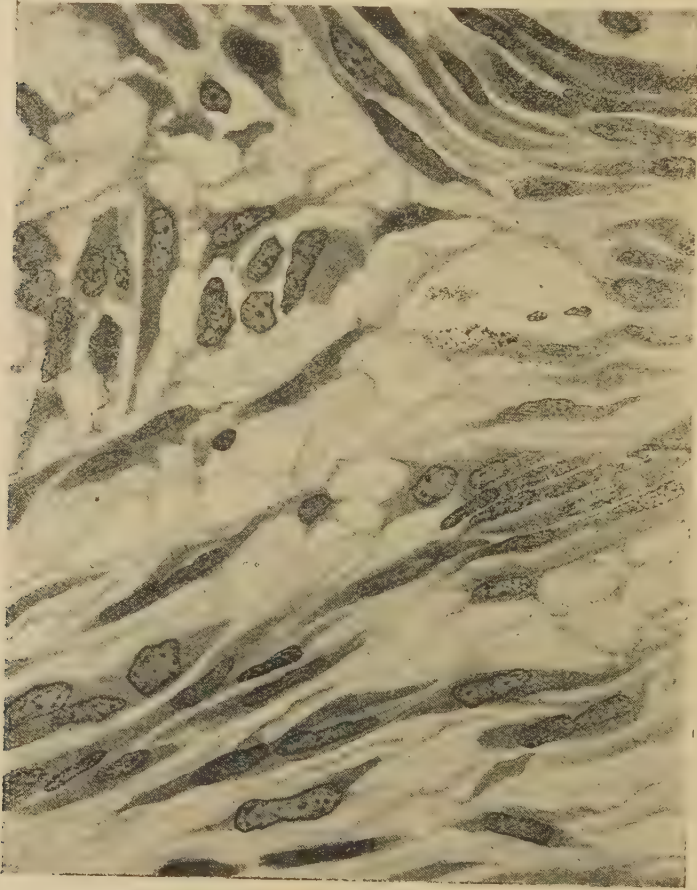
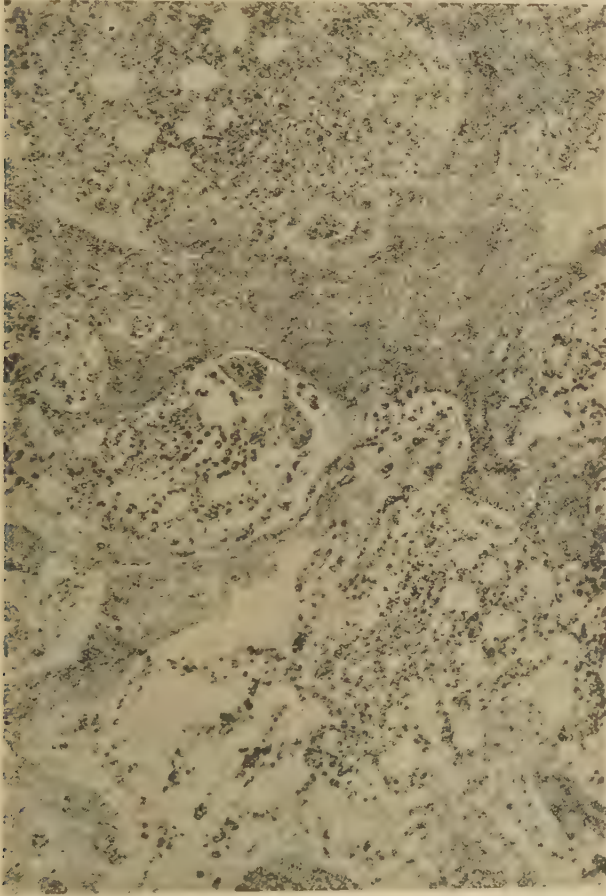


FIGURE 5. — Même tumeur vue à un plus fort grossissement d'une zone claire dissociation des faisceaux d'éléments sarcomateux fusiformes. (Bouin, Hématéine-Eosine, Safran.)

A l'autopsie, énorme tumeur envahissant tout le côté droit. Les autres animaux, dans cette série, comme dans les greffes ultérieures montrent une survie de 4 à 5 mois. La 12^e génération, en avril 32

fut frappée par une épidémie de diphtérie qui la fit disparaître ; pas de métastases viscérales.

Histologiquement : Fibrosarcome offrant la structure du type



OSTÉO-CHONDROME DE TYTLER

FIGURE 6. — Vue histologique prise sur une tumeur greffée de la première génération et montrant au centre les travées osseuses avec ostéoclastes marginaux, et aux deux extrémités de la moelle avec myélocytes. . .

correspondant de tumeur humaine : longs faisceaux de fibroblastes régulièrement ordonnés et sectionnés dans les sens les plus divers. Les zones à type cellulaire prédominant passent progressivement à

des travées plus riches en substance fondamentale fibrillaire, de nature collagène. Nous n'avons pas jugé utile de donner une figure histologique, les dispositions étant identiques à celles du cas anglais de Begg : même abondance de vaisseaux allongés à endothélium net, d'où l'aspect fissuraire de certaines zones. Parfois, les éléments néoplasiques esquissent des collerettes périthéliales. Ce dernier caractère entre autres, justifie la dénomination de fibrosarcome plutôt que celle de fibrome simple, malgré que certains points, puissent faire admettre ce dernier diagnostic. Dans la série des greffes, la tumeur a paru à un moment se ramollir et accélérer son évolution, mais cette modification transitoire ne s'est pas maintenue contrairement à ce qu'on verra dans le cas de Begg. Noter le volume parfois énorme des tumeurs qui se substituent complètement au muscle sous l'aponévrose pectorale. Reproduction par filtrat dès les premières générations (bougie L₁).

CAS DE L'INSTITUT ANGLAIS DU CANCER

Cas de BEGG (1927). — Fibrosarcome à évolution lente. Petite tumeur dure découverte à l'autopsie sur une anse intestinale.

Greffe dans la région pectorale de 5 poulets, toutes positives, aspect fibreux, dense, évolution très lente (de 188 à 331 jours) qui s'est maintenue jusqu'au 7^e passage. A partir de cette date, structure plus molle et évolution plus rapide.

Histologiquement : aspect de fibrome pur dans la tumeur spontanée, éléments de type fusiformes noyés dans une substance fondamentale fibreuse. Durant les 7 générations de greffe, maintien de cette architecture fibrosarcomateuse. A partir de la 8^e, prédominance du type cellulaire, augmentation de nombre et de dimensions des éléments néoplasiques, métastases exceptionnelles au début ; un cas avec métastases à la troisième génération (poumons, l'animal a été sacrifié à 11 mois) ; un autre à la 6^e (jambe : animal mort au 250^e jour). A la 8^e génération, nodules hépatiques et spléniques à cellules rondes (dont la greffe et le filtrat sont d'ailleurs restés négatifs) et qui offrent une structure toute différente de celle des greffes pectorales. L'auteur élimine l'hypothèse de leur origine métastatique par embolie et considère qu'un nouveau processus

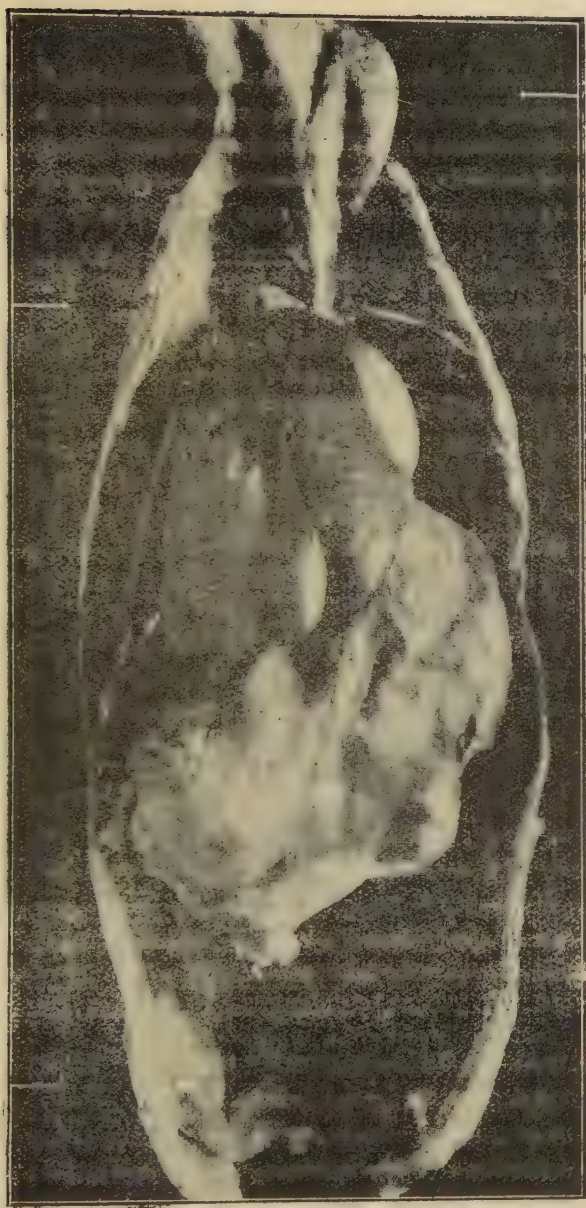


FIGURE 7. — Vue macroscopique de la tumeur du gésier (coq). Cas 18 de l'Institut Rockefeller. Trois nodules métastatiques dans les muscles du squelette sont désignés par des tirets, l'un au niveau du cou, l'autre sur la paroi thoracique près du foie et le troisième sur la partie pelvienne. Cette tumeur décrite comme sarcome fusocellulaire par Rous représenterait plutôt un myome malin.

néoplasique est venu ici se surajouter au premier (fait important à rapprocher de l'opinion développée par Peyron sur l'origine directe ou hémotogène de certaines métastases).

Il y aurait lieu de rechercher si les nodules métastatiques du poumon et de la jambe sont bien dus à une embolie néoplasique. Reproduction par filtrat sur bougie Berkefeld N à partir de la 8^e gé-



FIGURE 8. — Section médiane de la tumeur précédente. Vue macroscopique. Rapports de la tumeur avec la paroi musculaire du gésier.

nération seulement, c'est-à-dire à partir du changement de structure. Jusqu'alors, la tumeur avait paru trop dure pour qu'on puisse obtenir facilement un filtrat. Nodules pectoraux perceptibles au 23^e jour, résultats également positifs avec l'extrait sec. [Noter la différence avec le fibrosarcome de Peyron où le filtrat s'est montré positif dès le début].

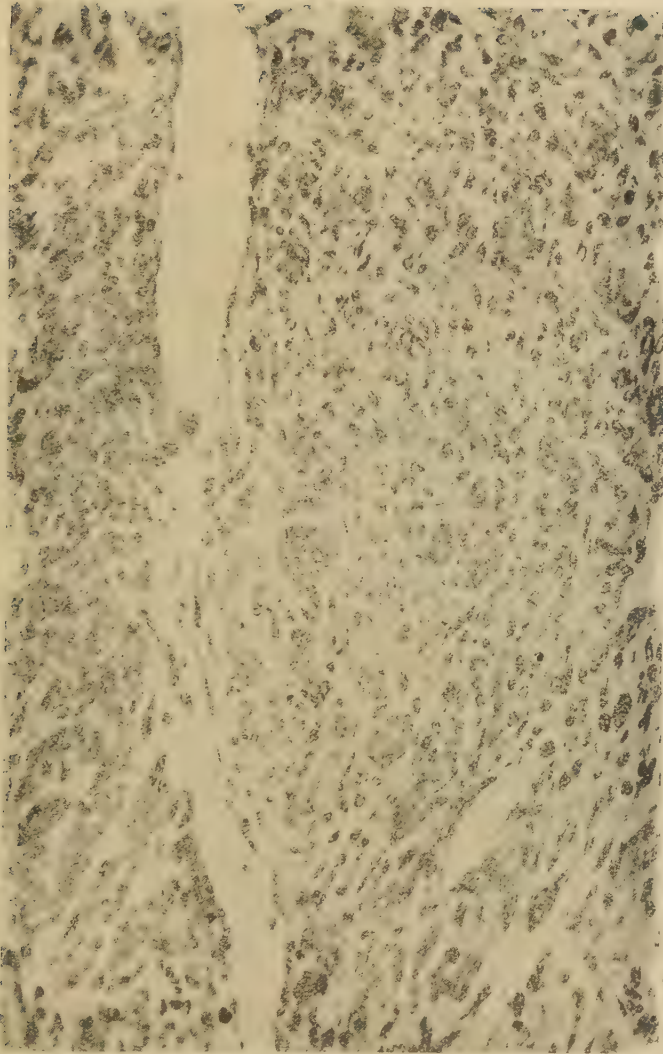


FIGURE 9. — Myome malin de la hanche chez un coq, tumeur du volume d'une pomme (Peyron et Blier. B. A. C. Juin 1927). Un sinus vasculaire traverse la préparation dans toute sa longueur ; à sa gauche, les faisceaux musculaires montrent des endoplasmes acidophiles élargis et compacts, à droite, au contraire, leur surface est restreinte par rapport à celle des cloisons de substance fondamentale conjonctive qui constituent une trame au milieu de laquelle les éléments musculaires paraissent noyés. Ces dernières dispositions correspondent à un état de différenciation plus avancé des syncytiums musculaires.

Cas de MURRAY et BEGG (1931). — Endothéliome d'un intérêt spécial observé chez un coq dont la cavité abdominale montrait de nombreux nodules de couleur gris blanchâtre, infiltrant en particulier le foie et le rein. Mais il n'a pas été possible d'établir au juste quel était le point de départ de la tumeur.

Histologiquement : structure très polymorphe montrant ici des éléments globocellulaires en amas plus ou moins denses, ailleurs des éléments fusiformes irréguliers avec formes géantes à noyaux multiples ; ces derniers sont vraisemblablement liés à une réaction

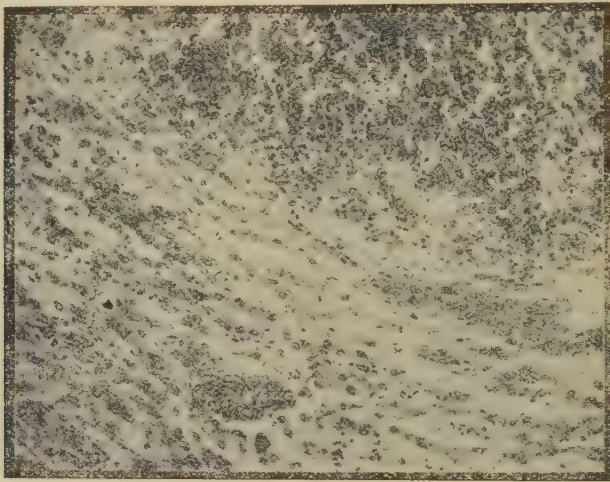


FIGURE 10. — Fibrosarcome de Begg. Vue d'ensemble d'un des nodules hépatiques apparus à la 8^e génération. Structure histologique (cellules rondes) très différente de celle de la tumeur greffée, ce qui exclut l'hypothèse d'une métastase par embolie cellulaire.

cellulaire autour des débris nécrosés et affectent parfois secondairement, par disparition de leur partie centrale, une apparence épithéliale glanduliforme. Cette tumeur de type assez énigmatique a pu être reproduite par filtrat révélant alors dans ses générations expérimentales des caractères d'ordre spécial qui permettent de la considérer comme un endothéliome ou angiosarcome des vaisseaux sanguins.

Les métastases, quel que soit le mode de reproduction de la tumeur (greffe, filtrat, extrait desséché) intéressent surtout la rate

et le foie, rarement les poumons et les reins (différence par rapport aux sarcomes habituels.) Mais en outre, elles intéressent fréquemment et parfois exclusivement les trois organes suivants: 1° Thymus; 2° Peau. Petits nodules durs, riches en cellules géantes et à évolution particulièrement lente.

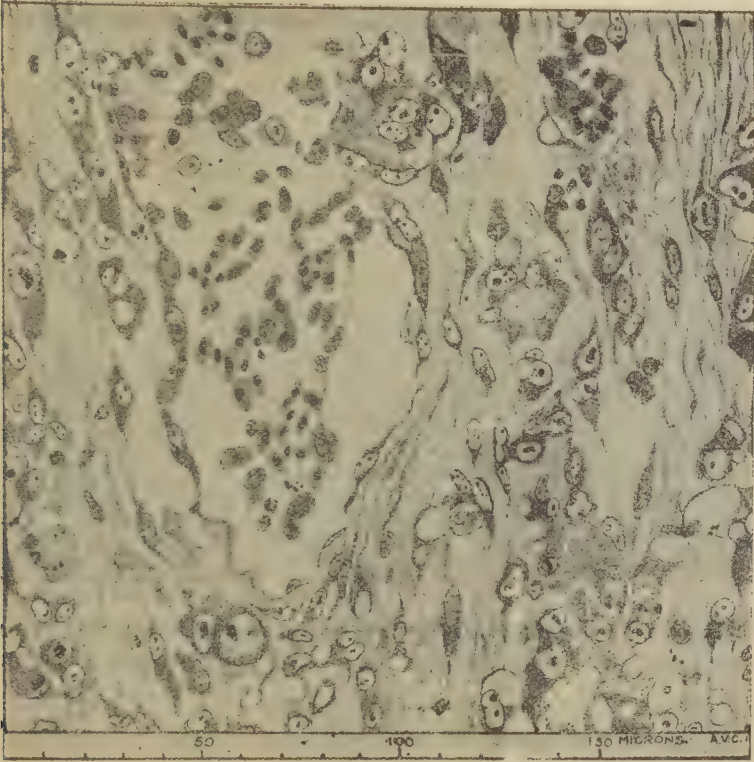


FIGURE 14. — Endothéliome sanguin de Murray et Begg. Vue d'ensemble d'une tumeur obtenue par filtrat, architecture caractéristique, cavités sanguines dont le revêtement est constitué par les cellules néoplasiques elles-mêmes. (Rapp. de l'Inst. Anglais.)

3° Péritoine. Nodules multiples, criblant la séreuse vîscérale, mais laissant intact le feuillet pariétal. Ils peuvent envahir la musculuse et la sous-muqueuse de l'intestin dans ces petits nodules mésentériques au début, les auteurs anglais ont fait des observations intéressantes sur les premiers stades de la néoplasie, en comparant

des coupes et des préparations par étalement. Pour les nodules hépatiques et rénaux, ils admettent la genèse exclusive aux dépens de petites embolies cellulaires venues des vaisseaux.

L'histogenèse. Les premiers stades présentent des dispositions variables suivant qu'il s'agit de filtrat ou de greffe.

A. Filtrat. Vers le sixième jour, apparition de manchons périvasculaires de lymphocytes se distinguant bientôt de ceux des vaisseaux par l'accroissement de l'auréole cytoplasmique et du noyau qui devient plus pâle. Au 9^e jour, ces éléments très nombreux, ont

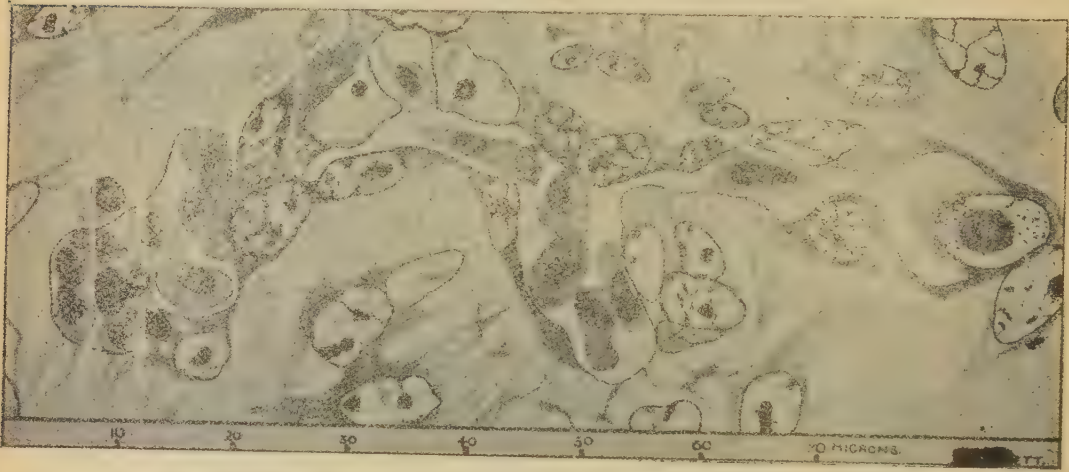


FIGURE 12. — Même tumeur, 13^e jour après injection de filtrat. Cavité endothéliale allongée, architecture vacolaire du revêtement, gonflement des noyaux,

l'aspect de macrophages. Ils sont volumineux, les uns en mitose (fait exceptionnel dans les réactions macrophagiques habituelles), les autres en différenciation active, en particulier dans leurs zones périphériques vacuolisées et basophiles. On observe le début de la pénétration des capillaires. Au troisième jour, l'angiogenèse progresse et surtout fait capital, les éléments endothéliaux montrent progressivement dans leurs noyaux des caractères identiques à ceux des amas néoplasiques qui les entourent. On peut d'ailleurs trouver des éléments néoplasiques du stroma encore rattachés par de minces pédicules à la paroi vasculaire.

B. — *Greffe*. Évolution rapide. Au bout d'une semaine, la tumeur est déjà développée et envahit les tissus voisins. Son accroissement s'effectuerait, sinon exclusivement, du moins principalement, par multiplication des éléments du greffon. En somme, l'intérêt particulier de cette tumeur résiderait surtout dans la mise en évidence aux premiers stades de sa reproduction par filtrat du rôle des macrophages. Depuis lors, cette souche de l'Institut anglais a fait l'objet d'une nouvelle étude expérimentale de Guérin et Bonciu *Bull. de l'Ass. franç. pour l'Et. du Cancer*, juillet 1932). Ces

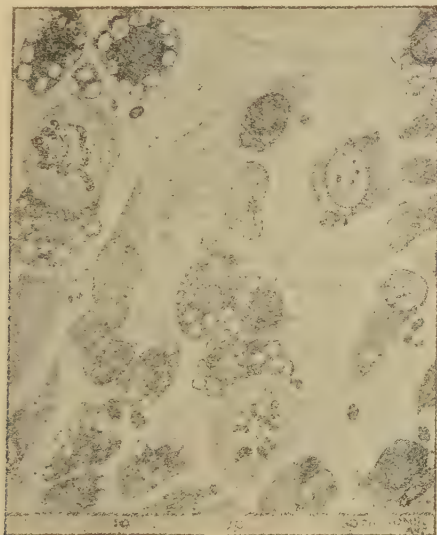


FIGURE 13. — Endothéliome Murray. Stade du début après une injection de filtrat (9^e jour). Accumulation de macrophages, mitoses fréquentes (deux sur la figure), architecture vacuolaire de l'exoplasme, bourgeons pseudopodiques. Gross. 1/1500.

auteurs confirment sur plusieurs points les données précédentes, en particulier pour la durée de l'évolution qui serait en moyenne de 4 semaines ; mais avec des oscillations assez étendues. Par contre, ils n'ont rien obtenu avec les extraits desséchés ou glycélinés ou avec les filtrats sur bougie. Ils n'ont pas retrouvé non plus la prédilection des métastases pour le thymus, la peau et le péritoine et les ont observées surtout dans la rate, le foie, le poumon, les reins,

l'ovaire, le cœur, le gésier, la moelle osseuse. Alors que les auteurs anglais ont surtout mis en évidence le rôle du macrophage dans les premiers stades, Guérin et Bonciu considèrent surtout la tumeur comme développée aux dépens de la cellule histiocytaire-souche ou hémohistioblaste de Ferrata.

Cas d'ANDREWS. 1^o Cas R.F. 4. — Tumeur de la bajoue d'un coq. C'était d'abord un sarcome polymorphe formé en partie de cellules fusiformes et en partie de cellules géantes multinucléées. Évolution beaucoup plus lente que celle du sarcome 1 de Rous, mais plus rapide que la tumeur de Begg. La mort survient entre 22 et 129 jours, la survie moyenne de 59 animaux Plymouth rock a été de 52 jours. Elle peut produire occasionnellement des métastases (11 cas sur 75 animaux), surtout dans le foie, les poumons et le cœur. Elle est filtrable, mais le filtrat n'est pas positif sur tous les animaux (pour la greffe au faisan, voir plus loin).

2^o Cas B.S. 1 (Communiqué par BAKER). Pas de renseignements sur la tumeur spontanée.

La croissance de cette tumeur rappelle celle de F.F. 4. Essai négatif d'hétérogreffe sur faisan (voir plus loin).

3^o Cas R.F. 11. — Chapon porteur de deux tumeurs, l'une sur la cuisse droite et l'autre sur la jambe gauche : fibrosarcome. Métastases dans le foie. La greffe qui entraînait la mort entre 30 et 193 jours (moyenne 70 jours) a été maintenue pendant 11 mois. Métastases une seule fois, reproduction par filtrat plus difficile que dans les cas précédents (Hétérogreffe sur le faisan, négative *idem.*).

Cas de BAKER. — Poulet mort d'une hémorrhagie abdominale provoquée par une volumineuse tumeur abdominale à surface blanchâtre lobulée et de consistance plutôt molle, un mince pédicule la relie au bord inférieur de l'ovaire où l'on retrouve une demi-douzaine de nodules plus petits et d'aspect analogue également pédiculés. D'autres nodules se retrouvent sur le mésentère (ces caractères macroscopiques seraient, d'après Peyron, plutôt en faveur de l'épithéliome habituel de l'ovaire, dont la disposition en grappe est fréquente. L'ovaire proprement dit, montre à l'examen histologique un aspect hypoplasique avec follicules réduits, le plus volumineux,

ne dépassant pas le volume d'une tête d'épingle. Par contre, oviducte parfaitement développé comme celui d'une poule pendant la ponte. Pas d'autres anomalies.

Injection d'une émulsion néoplasique à 12 coqs adultes et à 7 poulets, d'autres fragments ont été greffés à l'Institut anglais du cancer. Au total sur l'ensemble, 4 animaux seulement ont développé les greffes, trois des porteurs ont été sacrifiés après 14 et 7 semaines, on les a sacrifiés au bout de 14 à 19 semaines. L'auteur figure une de ses greffes pectorales qui montrant 4 nodules néoplasiques distincts dont le plus gros a 2 centimètres et dont la consistance est plutôt molle. Sur un autre animal, on trouve trois nodules, sur une autre tumeur beaucoup plus volumineuse dégénérée et kystique, absence complète de métastases. D'autres animaux, qui avaient reçu l'émulsion dans le péritoine près de l'ovaire ne montraient que quelques petits nodules (15 mm. sur l'un d'eux).

L'intérêt particulier de cette expérimentation est l'accroissement considérable, de l'oviducte des poulettes greffées par rapport à celui des animaux de contrôle du même lot. L'organe est très élargi et sinueux et montre une ouverture dans le cloaque qui n'est pas encore réalisée chez les témoins. Par contre, cette hypertrophie ne se retrouve pas dans l'ovaire des animaux greffés qui est au contraire moins développé. Les dispositions histologiques du greffon rendent compte, de ces effets endocriniens. La tumeur primitive montre des formations épithéliales sous forme de travées, de microkystes glandulaires et de travées pleines offrant parfois une structure épidermoïde. En outre, on y observe des éléments de type interstitiel lipoidique les uns à cytoplasme dense acidophile, les autres à cytoplasme vacuolisé, ces derniers sont remplis de graisse. Baker a bien reconnu par comparaison avec les dispositions histologiques de l'ovaire normal que ces éléments de la tumeur primitive que l'on retrouve dans les greffes correspondent bien aux cellules endocrines interstitielles ou lutéiniques de l'ovaire normal, dont l'origine reste d'ailleurs discutée par les auteurs (origine thécale, interstitielle ou lutéinique assimilation avec les cellules lutéiniques des mammifères (Pearl et Boring 1918) contestée par Nonidez (1920) Baker remarque que l'hypertrophie de l'oviducte (musculature et muqueuse) et son ouverture dans le cloaque correspondent du point de vue endocrine à l'action de



FIGURE 14. — Tumeur ovarienne de la poule. Observation 6093, vue d'ensemble prise au niveau de la périphérie de la tumeur. Au centre de la figure, cavités très variables de forme et de dimension bordées d'un revêtement régulier de cellules cubiques ou prismatiques. Dans l'angle inférieur et gauche, volumineux microkyste d'origine folliculaire à paroi distendue et aplatie. En haut le nodule néoplasique du centre est comme coiffé d'une frange péritonéale épaissie. Cette figure permet de comprendre les différentes interprétations proposées pour l'origine de ces épithéliomes ovariens. Ils sont le plus souvent considérés comme des folliculomes. Néanmoins, la multiplicité de microkystes, leur aspect souvent papillifère, leur revêtement cylindrique ou prismatique rappellent les tumeurs wolffiennes; d'autre part, les franges péritonéales épaissies montrent souvent comme, sur la figure des foyers plus ou moins localisés de prolifération paraissant même reliés dans certains points aux microkystes sous-jacents par des cordons intermédiaires, qu'on ne voit pas ici. En réalité ces derniers qui pourraient laisser croire à une prolifération du revêtement péritonéal s'observent surtout dans la période secondaire d'accroissement et l'extension périphérique de microkystes néoplasiques. L'interprétation histologique reste donc difficile. Ces épithéliomes ovariens de la poule n'ont pu être reproduits par greffe malgré de nombreuses tentatives au laboratoire de M. Peyron. Mais le cas greffé de Baker bien que publié sous le titre de tératome représente peut-être un cas de cet ordre.

la folliculine chez les mammifères impubères (rat et souris). L'évolution de cette souche intéressante n'a pas fait depuis lors l'objet d'une nouvelle étude, mais nous pensons que la comparaison de ce cas avec ceux des épithéliomes ovariens permettra de le ranger parmi ces derniers qui offrent, en effet, souvent des formations de type interstitiel ou thécal, cette tumeur greffée de Baker aurait donc, un intérêt encore plus considérable que le laisserait croire la dénomination utilisée, puisqu'elle représenterait le premier cas positif de cette greffe de l'épithéliome ovarien de la poule qui est actuellement l'objectif des expérimentateurs avertis (fig. 14).

ROFFO (1925). Sarcome à cellules rondes avec greffe positive et filtrat négatif. Il s'agissait d'une tumeur de l'estomac avec des métastases hépatiques.

CAS DE TROISIER (1934). — *Cas I.* — TROISIER et LIMOUSIN. Tumeur de la patte droite avec une métastase intra-hépatique et d'innombrables métastases péritonéales. Une quinzaine de passages pendant trois ans. Reproduction par filtrat (mais par bougie L¹ seulement, et d'ailleurs inconstante).

Cas V. — Sarcome fusiforme du pectoral très voisin du type Rous n° 1, avec de larges zones vasculaires. Deux passages seulement, l'aspect était devenu polymorphe au second.

Cas VI. — Tumeur du pectoral. Type fuso-cellulaire devenant très polymorphe au cours des passages (trois seulement : deux mois, cinq mois, 48 jours) : métastases pulmonaires avec cellules particulièrement volumineuses. Il est probable que la greffe des cas 5 et 6 aurait pu être maintenue plus longtemps si, à chaque passage, on avait utilisé 5 ou 6 animaux au lieu d'un ou deux. En cancérologie expérimentale, le terme de tumeur greffée ne doit être appliqué qu'aux tumeurs ayant fait leurs preuves par un nombre minimum de 5 à 6 passages, ce qui permet d'exclure l'éventualité d'un simple granulome de résorption. Les cas 5 et 6, bien qu'ils ne remplissent pas ces conditions, nous paraissent représenter des greffes positives. Néanmoins, pour le cas 6, l'évolution plus lente dans la 2^e génération (5 mois) que dans la première (2 mois) constitue une objection, car

c'est toujours une accélération qu'on observe dans les premières générations des greffes positives. Les cas suivants sont décrits comme positifs par Troisier, mais avec Peyron nous les considérons comme douteux ou contestables et nous ne les figurerons par dans le tableau général.

Cas II. — Tumeur étendue de la paroi costale. Inoculation de la métastase hépatique à une poule. Au bout d'un mois et demi seulement, on voit quelques granulations sous-cutanées dans la région pectorale au point de la greffe. Une biopsie montre un aspect de sarcome fuso-cellulaire analogue à celui de la tumeur primitive, mais remanié avec quelques nodules lymphocytaires *témoignant d'une vive réaction de l'organisme contre la tumeur inoculée*. On note de nombreux leucocytes dans les neo-vaisseaux tumoraux. Au bout de trois mois, nouvelle biopsie avec essai de passage négatif. Au 8^e mois, nouvelle biopsie avec également essai de passage resté négatif. Au 10^e mois, la tumeur qui avait continué d'augmenter, mesurait 12 centimètres et restait mobile sur le plan sous-jacent. Ensuite régression lente, mais nette au 12^e mois. L'animal meurt amaigri et cachectique au 14^e mois. Troisier considère ce cas, comme une inoculation *positive*. En réalité, les cas de cet ordre assez nombreux dans les instituts de recherches, y sont, d'un avis unanime, considérés comme des échecs. L'évolution prolongée et l'infiltration par les lymphocytes et polynucléaires indique un greffon en résorption.

Cas III. — Tumeur en grappes lardacées du poumon. Sarcome fusocellulaire avec de grosses cellules plurinucléées et des mucoides vésiculaires. Une poule inoculée montra au bout d'un mois, une tumeur dure et irrégulière du volume d'une noix. Elle se ramollit et l'animal meurt en deux mois et demi. Les passages ultérieures échouent.

Cas IV. — Tumeur de la paroi costale. Fibro-chondro-sarcome. Inoculation à un coq qui meurt au bout de 4 mois sans métastases avec une tumeur pectorale identique à la tumeur-souche. Deuxième

passage et mort après 1 mois et demi, mais pas d'autopsie. Mêmes réserves, mais encore plus marquées que pour les 2 cas précédents, les tumeurs ostéocartilagineuses pouvant donner pendant plusieurs générations de simples granulomes de résorption parfaitement greffables.

TABLEAU GÉNÉRAL RELATIF AUX
TUMEURS TRANSMISSIBLES DES POULES

Auteurs	Désignation	Date	Transmission par filtrat desséché		Nature
1) Rous	I	1910	pos.	pos.	Sarcome fusocellulaire
2) Rous, Murphy et Tytler ...	VII	1912	pos.	pos.	Ostéo-chondro-sarcome
3) Rous et Lange.	18	1913	pos.	nég.	Sarcome sinusoïde
4) Rous	38	1914	pos.	pos.	Sarcome fusocellulaire avec sinusoïdes
5) Lange.....	43	1914	pos.	pos.	Sarcome fusocellulaire
6) Fushinami et Inamoto ...	I	1910	pos.	pos.	Myxosarcome
7) Fushinami et Kato	II	1915	nég.	nég.	Fibrome
8) Fushinami et Kato	III	1916	?	?	Chondrome
9) Inamoto		1913	?	?	Myxosarcome
10) Hayashi		1915	pos.	pos.	Fibromyosarcome
11) Muto		1915	pos.	pos.	Ostéo-chondro-sarcome
12) Yamamoto ...		1918	?	?	Sarcome fusocellulaire
13) Oshima		1919	?	pos.	Sarcome
14) Kubo		1923	?	?	Fibrome
15) Pentimalli		1916	nég.	pos.	Sarcome fusiforme
16) Begg	I	1927	pos.	pos.	Fibrosarcome
17) Begg et Muray	II	1927	pos.	pos.	Endothéliome
18) Peyron	I	1926	pos.	pos.	Sarcome fusiforme
19) Peyron	II	1931	pos.	?	Sarcome polymorphe
20) Peyron	III	1931	pos.	?	Fibrosarcome
21) Roffo		1925	nég.	?	Sarcome à cell. rondes
22) Teutschlaender	I	1921	pos.	pos.	Sarcome
23) Teutschlaender	II	1929	pos.	?	Sarcome
24) Teutschlaender	III	1929	pos.	?	Sarcome
25) Teutschlaender	IV	1929	pos.	?	Sarcome
26) Andrews	RF4	1932	pos.	?	Sarcome fusocellulaire
27) Andrews (Ba- ker)	BS1	1932	pos.	?	Sarcome fusocellulaire
28) Andrews	RF11	1932	pos.	?	Fibrosarcome
29) Baker		1931	?	?	Tératome ovarien
30) Troisier	I	1934	pos.	nég.	Sarcome fusiforme
31) Troisier	V	1934	?	?	Sarcome fusiforme
32) Troisier	VI	1934	nég.	?	Sarcome fusiforme

LIVRE III

CARACTÈRE GÉNÉRAUX DES TUMEURS REPRODUITES PAR GREFFE OU PAR INJECTION DE FILTRAT

1) **STRUCTURE.** — A l'exception des cas 2 et 8 du tableau (ostéosarcome et chondrome), des cas 7 et 14 (fibrome) et de la tumeur ovarienne de Baker, les tumeurs de la poule reproduites expérimentalement sont des fibrosarcomes et plus souvent des sarcomes. Ceux-ci ont un type initial fusiforme plutôt que polymorphe, mais ce dernier apparaît secondairement au cours des greffes, de même que l'aspect myxoïde (plages de substance fondamentale mucoïde).

a) Cette dernière modification caractéristique du tissu sarcomateux greffé est déjà esquissée par places dans certaines tumeurs spontanées. Le diagnostic de myxosarcome (en particulier dans les cas japonais) ne doit donc pas laisser croire à un type néoplasique vraiment distinct des variétés fusiforme et polymorphe.

b) De même, la présence de cavités vasculaires nombreuses, donnant un aspect sinusoïde ou fissuraire, ne représente pas un caractère aussi spécial que l'avait pensé Rous à propos de son cas 18 (tumeur du gésier). Les anatomo-pathologistes s'accordent à y voir un caractère général des sarcomes et des myomes malins. Le caractère rudimentaire de la différenciation endothéliale des éléments néoplasiques traduisant précisément la malignité.

c) *Variété hémorragique*, observée par Rous, à la 8^e génération (15 mois) des greffes de la tumeur 1, soit peu de temps

après la phase de malignité maxima (6^e génération). Dans la tumeur greffée l'hémorragie due à la nécrose est plutôt tar-



FIGURE 15. — Empruntée à Rous. Montre une métastase ovarienne de volume exceptionnel. Nombreuses masses pédiculées attachées à la paroi rétro-péritonéale (tumeur I).

dive, elle est au contraire très précoce dans les métastases viscérales. Elle s'observe surtout dans celles du foie où elle

entraîne souvent la mort par irruption du sang dans le péri-



FIGURE 16 (Peyron). — Vue d'ensemble montrant une généralisation viscérale particulièrement marquée, chez un coq, trente jour après l'ablation d'une tumeur greffée dans la bajoue. Noyaux dans le myocarde et sur les deux feuillets de la séreuse péricardique (feuillet pariétal écarté) à la surface et l'intérieur du foie, sur les poumons, la plèvre et les côtes. La reproduction en noir de cette planche coloriée laisse un aspect blanchâtre aux nodules métastatiques qui avaient en réalité une couleur gris-rougâtre suivant les points.

Ce coup de fouet donné au développement de métastases viscérales jusqu'alors microscopiques, par l'extirpation de la tumeur primitive est établi pour les tumeur des mammifères et de l'homme.

toine. On retrouve alors dans le péritoine des caillots san-

guins d'âge, de consistance et de rapports très variables. Parfois, au lieu d'un ou deux nodules volumineux, le foie montre une multitude de nodules hémorrhagiques et c'est ici surtout que se posent les questions discutées plus loin de leur origine embolique ou au contraire par prolifération du stroma conjonctivo-vasculaire sous l'influence du virus.

d) *Variations topographiques* dans les greffes pectorales, les éléments sarcomateux après avoir dissocié les fibres musculaires prennent souvent une direction perpendiculaire à ces dernières. D'autre part, Rous décrit et figure la topographie alvéolaire dans ce même envahissement des muscles. Il y voit une infiltration de cellules sarcomateuses à l'intérieur des gaines sarcolemmiques et l'oppose aux simples processus habituels de dissociation. En fait, selon Peyron, il s'agit souvent d'une prolifération des éléments musculaires eux-mêmes, tantôt purement réactionnelle ou inflammatoire, tantôt, mais beaucoup plus rarement, néoplasique.

e) *Cellules géantes*. Elles s'observent dans des conditions diverses en laissant de côté les simples réactions granulomateuses ou à corps étranger déterminées par l'adjonction de la terre à diatomées (Kieselguhr). Dans sa tumeur n° 1, Rous figure de petits éléments nucléés qui s'observent souvent, mais pas toujours, dans les greffes à évolution lente. Consécutivement aux données fournies par les cultures de tissus (Carrel) sur le dualisme cellulaire des sarcomes on peut, se demander si elles sont issues des macrophages ou au contraire des fibroblastes.

A noter que Gye n'attribue pas la même importance que Rous à l'adjonction de Kieselguhr aux émulsions ou filtrats. Ce fait tient probablement à ce qu'il n'opérait pas sur des nouvelles souches des tumeurs spontanées dont la greffe est au début parfois difficile à assurer.

2) **MODE DE REPRODUCTION.** — *Greffe et inoculation.* — L'un ou l'autre des deux processus est en jeu suivant les

cas. Lorsqu'on utilise un filtrat sur bougie il s'agit sûrement d'une inoculation, les cellules conjonctives de l'hôte développant une nouvelle tumeur sous l'influence de l'agent pathogène ; si l'émulsion de tissu néoplasique a été seulement centrifugée, le liquide surnageant peut conserver des éléments cellulaires et son injection agira par le mécanisme de la greffe. Dans celle-ci l'apparition de la tumeur est assez rapide ; après injection de filtrat, la période de latence est beaucoup plus longue.

Lieu d'élection : les masses musculaires et en particulier le pectoral en raison de sa vascularisation. Peyron, pour obtenir par filtrat la variété conjonctive absolument pure, *s'est adressé aux bajoues que les auteurs américains et même Pentimalli n'avaient pas utilisées.*

Technique. — Différences secondaires par rapport à celle des tumeurs de mammifères (accidents infectieux beaucoup plus rares). On utilise le trocart pour les petites tumeurs molles se laissant facilement découper aux ciseaux ; pour les tumeurs dures, il faut broyer la tumeur soit au broyeur Latapie, soit au mortier avec du sable stérile. On doit éviter naturellement d'employer des parties nécrosées, mais même si les éléments introduits sont rares ou nécrosés, le succès reste assuré grâce au seul agent pathogène toutefois, l'évolution est alors beaucoup plus lente. La proportion du tissu néoplasique employé pour les émulsions et le filtrat est variable suivant les auteurs et les objectifs poursuivis. Ce point a été spécialement étudié dans les travaux récents de Gye, d'Andrewes, de Baker et McIntosh et surtout dans la monographie complète de Gye et Purdy ; Cassel éd. Londres 1931.

Les premiers de ces auteurs indiquent que la proportion de 4 grammes par 100 cc. de la solution est la plus favorable, les solutions plus concentrées rendent la filtration plus lente et son action pathogène se trouve ainsi diminuée. La filtra-

tion grossière à travers du papier buvard et du sable fournit un liquide plus virulent dont une faible quantité (0,001 cc.)

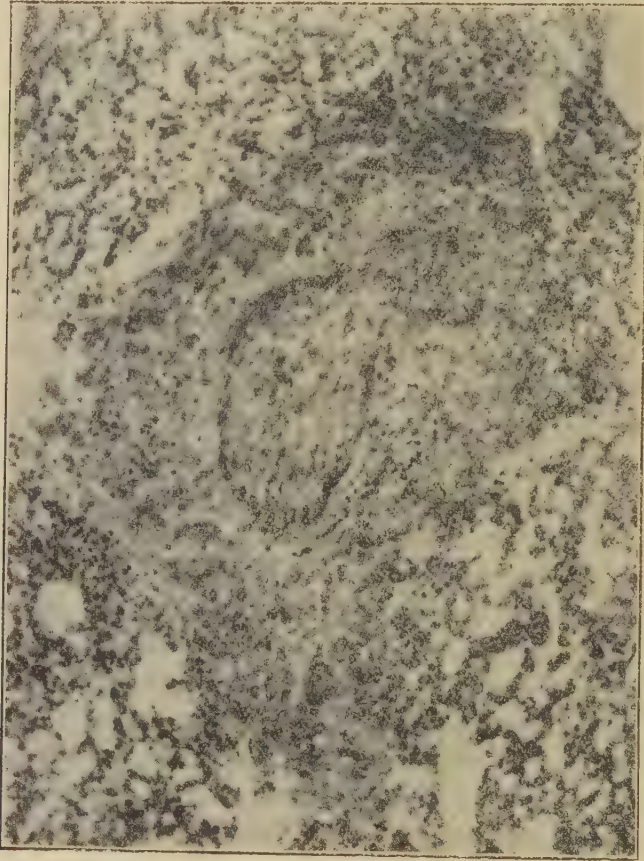


FIGURE 17. — Empruntée à Rous (*Jour. of Exp. Med.*, t. XIII). Métastase pulmonaire microscopique. Au centre, vaisseau sanguin oblitéré. L'origine embolique des métastases de cet ordre qui, selon Rous, ne fait pas de doute, n'est pas en réalité rigoureusement établie, et on pourrait envisager également, sans plus de certitude, une néoformation exclusive ou associée des éléments conjonctivo-vasculaires du poumon. Animal mort au 37^e jour d'une greffe pectorale. Le foie présentait également de petits nodules microscopiques de même ordre.

est suffisante pour reproduire le sarcome, la filtration à travers la bougie de Chamberland L³ donne un liquide d'une

virulence moins forte, il en faut au minimum 0,01 cc. pour la greffe positive. Ces bougies sont particulièrement indiquées lorsqu'on veut obtenir une petite quantité de liquide, les



FIGURE 18 (Rous, *Journ. of Exp. Med.*, t. XVIII). — Métastase microscopique (t) dans le foie avec hémorragie (h) en son centre. Ici comme dans la figure 17, l'origine embolique n'est nullement établie et l'origine locale par prolifération des cellules de Kupfer est aussi vraisemblable.

bougies Mandler dans le cas contraire. Il reste d'ailleurs difficile d'établir une comparaison précise entre des filtres de

substances différentes. Approximativement, on peut considérer qu'un centimètre cube de filtrat sur bougie L¹ a un pouvoir pathogène équivalent à celui d'1/5 de cc. d'un filtrat grossier sur papier buvard ou sable. Le filtrat sur Chamberland L³ n'est pathogène qu'au-dessus d'un centimètre cube ; celui de L⁵ et au-delà reste toujours inactif. Baker et McIntosh, Murphy et Claude ont spécialement étudié l'importance des variations du pH et de la température.

A noter la nécessité des précautions pour éviter une contamination accidentelle par l'agent pathogène des sarcomes de poules, en particulier celui de la tumeur de Rous. Dans les laboratoires où on manipule ces dernières et où on essaie en même temps de produire du sarcome expérimentalement par d'autres moyens chez la poule, des confusions ont dû parfois se produire. Begg et Cramer, Borrel ont souligné les faits et en ont donné des exemples. Le virus peut persister dans le mortier et les instruments utilisés. Ainsi s'expliqueraient par exemple les faits paradoxaux (et qui n'ont jamais pu être retrouvés) de production du sarcome à l'aide d'extrait des tissus normaux d'animaux sains (pancréas, testicule etc.).

Evolution. — Le nodule de la greffe pectorale commence à être perceptible du 8^e au 10^e jour suivant que le muscle a été intéressé dans sa partie superficielle ou profonde ; la période de latence est beaucoup plus longue pour le chondrosarcome de Tytler (30 jours) et pour les deux fibrosarcomes à marche lente de Peyron et de Begg (six semaines à deux mois, durée totale de 7 à 11 mois). D'une façon générale on note une évolution lente pour le premier passage, mais une accélération dans les générations ultérieures. Il est exceptionnel d'observer comme dans le cas 3 de Rous, une évolution plus rapide sur des greffes de races différentes.

Les animaux adultes résistent plus longtemps que les jeunes et présentent par conséquent des métastases plus fré-

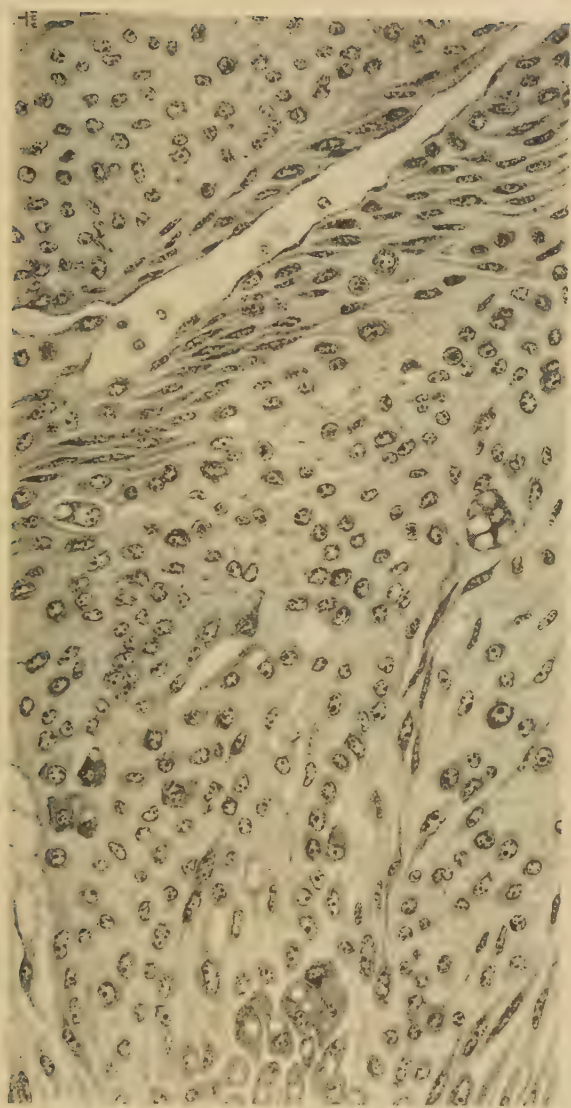


Figure 19. — Métastases hépatiques d'une tumeur greffée : éléments sarcomateux fusiformes régulièrement disposés avec (en haut), endothélium rudimentaire. Au milieu et surtout en bas, cellules hépatiques reconnaissables.

quentes, ils meurent habituellement entre la 3^e et la 5^e semaine après avoir présenté des symptômes d'un état géné-



FIGURE 20. — Vue d'ensemble d'un gros nodule métastatique du gésier sur un animal porteur d'une greffe pectorale (tumeur I de Peyron). Ici on peut établir nettement que ce noyau d'aspect sarcomateux est issu des fibres musculaires lisses. Celles-ci sont reconnaissables à leur coloration plus foncée et à leurs noyaux allongés. Hématéine éosine safran.

ral très altéré (crête pâle, amaigrissement, paralysie unilatérale par compression des nerfs périphériques, sans oublier

les symptômes spéciaux en rapport avec la localisation de certaines métastases). Le myxosarcome de l'ushinami fait exception par son évolution plus lente et la prédilection des métastases pour le gésier. Peyron a constaté (fig. 16) qu'une extirpation des greffes pratiquées dans les bajoues peut souvent imprimer aux métastases une accélération

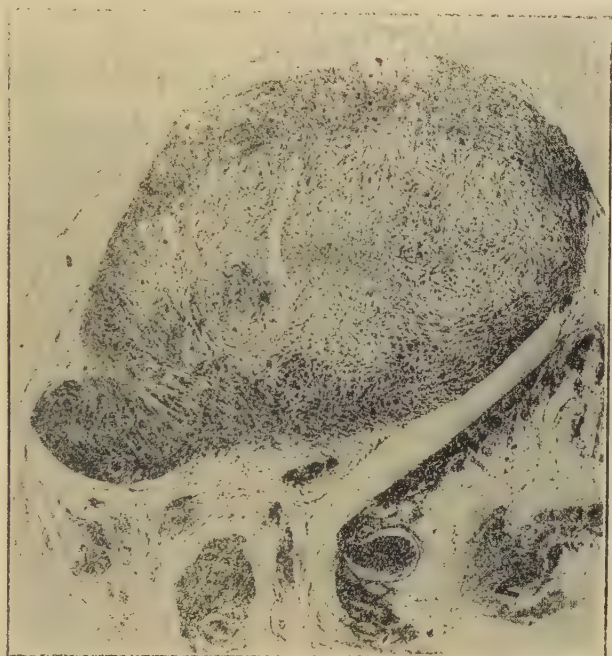


FIGURE 21 (Murphy-Rous, *Jour. of Exp. Med.*, t. XIII). — Greffe positive de sarcome, ablation au 47^e jour. Anastomose du stroma conjonctivo-vasculaire avec celui de l'hôte, déjà nette en deux points, mais probablement, tardive car la nécrose avait déjà apparu au centre.

brusque (coup de fouet). Ce fait n'avait pu être établi auparavant parce que les auteurs pratiquaient exclusivement les greffes pectorales qui ne se prêtent guère à l'extirpation chirurgicale. Les divers essais pour faire régresser expérimentalement les greffes à l'aide de produits chimiques divers n'ont jamais réussi à entraver l'évolution de la tumeur. Tous les auteurs

sont d'accord sur la nécessité d'un bon état général pour l'évolution des greffes ; une maladie intercurrente quelconque, en particulier un état infectieux, entraîne immédiatement un ralentissement qui se traduit par une diminution

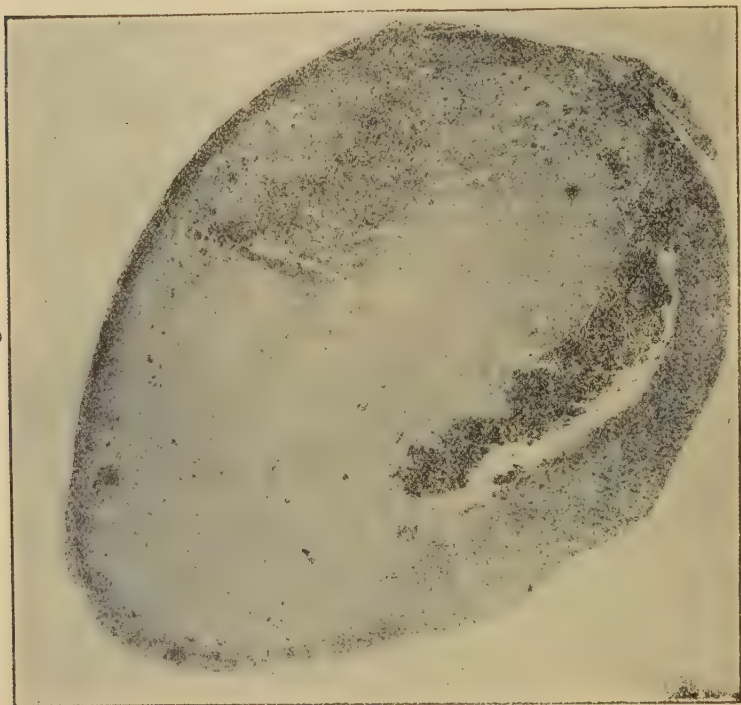


FIGURE 22. — Greffe en voie de régression (9^e jour) chez un animal résistant., En deux points seulement continuité du stroma avec celui de l'hôte, greffon dépourvu de vaisseaux et en voie de nécrose, sauf à la périphérie qui est déjà infiltrée de lymphocytes.

du volume et une consistance plus dure qui délimite plus nettement le nodule.

3) RÉSISTANCE ET IMMUNITÉ. — L'existence de deux résistances distinctes s'exerçant l'une contre l'élément cel-

lulaire (greffe) et l'autre contre l'agent pathogène fut établie dès les premières recherches de Rous et de ses collaborateurs. Elle se trouve confirmée par toutes les investigations ultérieures. Chacune de ces résistances peut s'observer isolément ou être dissociée expérimentalement de l'autre. C'est peut-être ce fait qui expliquerait le mieux certaines discordances — paradoxales — dans l'évolution respective des tumeurs greffées ou reproduites et de leurs métastases hépatiques ou pulmonaires.

La tumeur primitive ralentit parfois son évolution ou même régresse alors que les métastases continuent leur généralisation, on peut, il est vrai, rapporter simplement cette efflorescence à la survie plus longue.

Quoi qu'il en soit, cette discordance fut notée dans un cas de greffe ralentie (3 mois et 4 jours) étudié au laboratoire Peyron par M^{lle} Péchenard (fig. 23) et elle paraît également nette dans un cas d'hétéro-greffe en régression (poulet sur dindon) suivi par de Ligneris (fig. 39). Nous reproduisons, comme particulièrement typiques les curieuses images de phagocytose des éléments musculaires, dans les greffons pectoraux en voie de régression après un développement temporaire chez les animaux résistants.

4) CARACTÈRES PHYSIOLOGIQUES DE L'AGENT PATHOGÈNE.

— A) *Résistance aux agents physiques et chimiques.* — Les émulsions ou filtrats perdent leur pouvoir pathogène au bout d'un à deux jours après séjour à l'étuve ou à la température du laboratoire, mais dans la glacière elles le conservent plus longtemps. Si l'on tient compte des expériences de Muller on pourrait rapporter cette inactivation à un phénomène d'oxydation. Cet auteur, en effet, a constaté que l'addition au filtrat d'hydrochloride de cystéine prolonge considérablement son activité. Gye et Purdy envisagent la même interprétation pour l'action identique exercée par l'acide hydrocyanique.

Pirie et Holmes ont cherché à élucider la cause de cette inactivation du virus laissé à l'étuve. Il paraissait résulter des expériences de Gye et de Purdy et de celles de Mäller que cet effet protecteur (inhibiteur) des substances précédentes porterait soit sur l'oxyda-

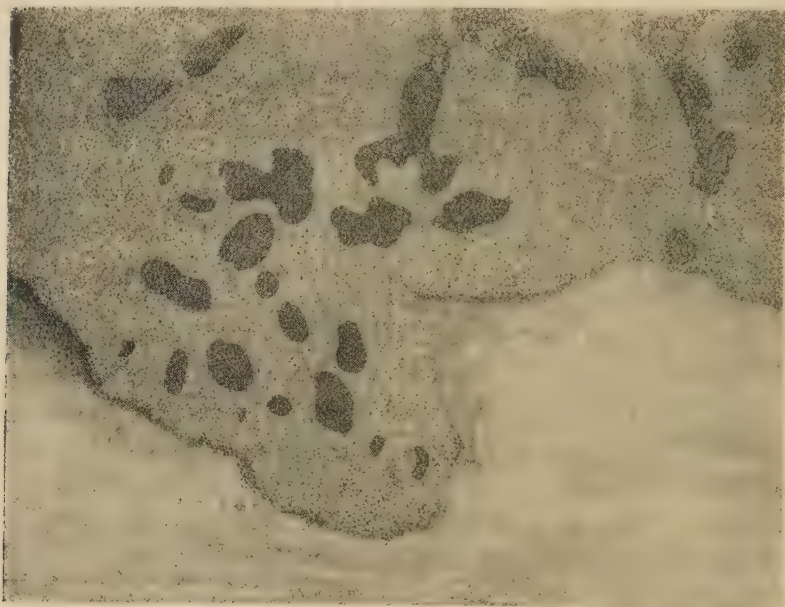


FIGURE 23. — Greffe pectorale à évolution lente (3 mois et 4 jours). Vue à un très faible grossissement montrant côte à côte une zone de nécrose et un tissu sarcomateux riche en vaisseaux. Figure schématique donnant seulement la topographie. Grosse tumeur de consistance homogène sans cavité nécrotique centrale ; métastases viscérales multiples avec même quelques noyaux sous-cutanés à distance.

Ici les zones de nécrose alternent avec des zones bien vascularisées ; on retrouve un peu partout à la périphérie des vaisseaux une infiltration discrète d'éléments lympho-conjonctifs. Le grand intérêt de ce cas réside dans les phénomènes très marqués de résistance locale (longue durée, nodules lympho-conjonctifs, etc.) qui coïncident avec une généralisation viscérale très étendue, probablement liée à la longue survie.

tion, soit sur la protéolyse, mais puisque l'incubation en milieu anaérobique ne retarde pas l'inactivation, il est peu probable que l'oxygène de l'air joue un rôle dans cette dernière, même si elle

résulte d'un processus d'oxydation. On peut penser que le filtrat lui-même fournit à la fois des substances réductrices et oxydantes. Pirie et Holmes ont ainsi confirmé les expériences des auteurs pré-

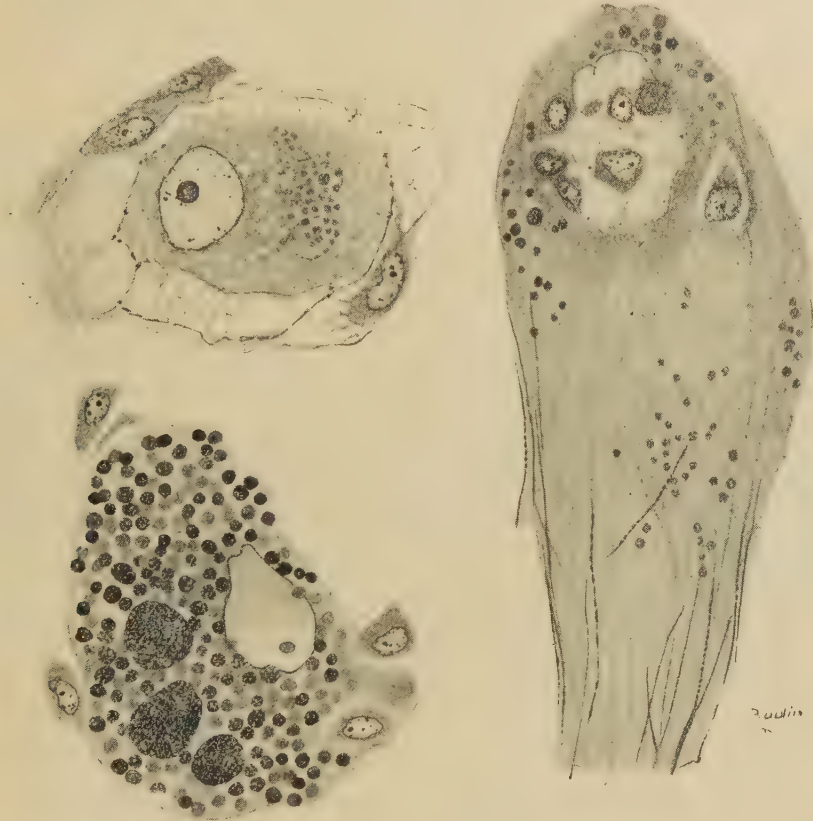


FIGURE 24. — Dégénérescence graisseuse et phagocytose des grands myocytes dans une tumeur pectorale en voie de régression. On voit d'un côté deux myocytes avec petits éléments phagocytaires à leur périphérie ; de l'autre côté un myocyte allongé, dont les myofibrilles persistent malgré l'état avancé des lésions dégénératives. Le noyau est envahi par les phagocytes.

Gross 1/1920, fixation et coloration triple par la méthode de Flemming.

Peyron B. A. C., novembre 1921.

cédents. Et ils ont également étudié l'action sur les filtrats de sarcome de diverses autres substances dont on connaît l'action inhibitrice sur l'oxydation et la protéolyse. La cystéine et l'hydrosul-

fite de soude laissent intacte l'activité du filtrat en milieu anaéro-bique, mais ils la supprimeraient rapidement en présence de l'air ; le bleu de méthylène exerce dans les deux cas une action nocive. Le virus inactivé par un séjour à l'étuve ou par le peroxyde d'hydro-gène reprend d'une façon plus ou moins complète son pouvoir pathogène après action pendant une demi-heure à 37°C. du sys-

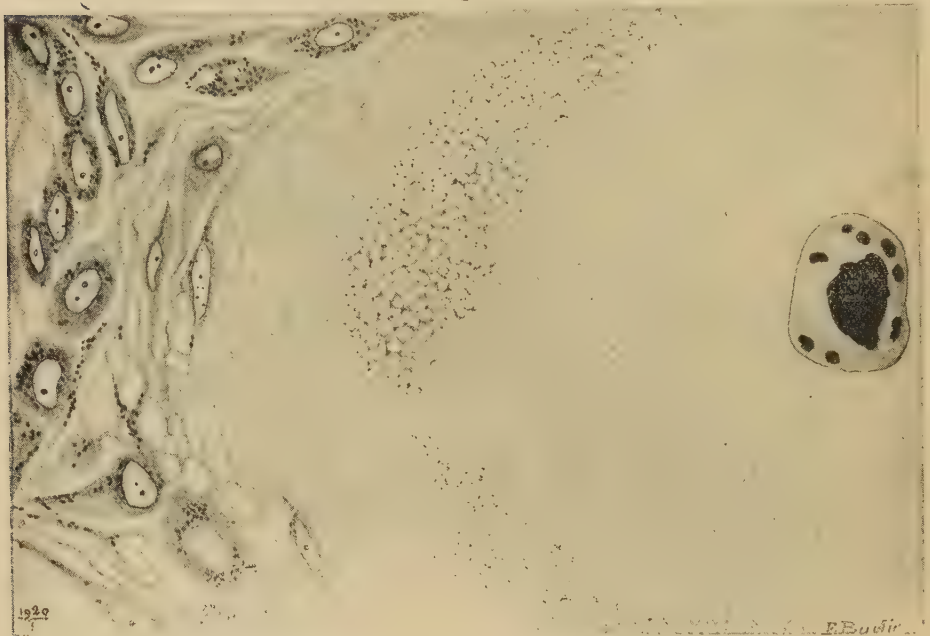


FIGURE 25. — Provient de la même tumeur que la figure précédente, mais après fixation au bichromate-formol, pour les mitochondries. Montre une partie d'un volumineux myocyte dégénéré avec sa couronne de petits éléments phagocytaires chargés de mitochondries.

Gross : 1920/1.

Peyron B. A. C. novembre 1921.

tème cobalt-cystéine. L'activité du filtrat étant maintenue par le cyanide on peut supposer que l'action catalytique d'un métal est en jeu dans les processus qui l'inhibent. Warburg a montré que l'action catalytique du fer est inhibée par les pyro-phosphates. Les auteurs ont été ainsi amenés à constater qu'une quantité considé-

nable de pyro-phosphate incorporée au filtrat dans l'étuve, empêche l'inactivation.

En somme, ces recherches confirment que la disparition du pouvoir pathogène est bien due à une oxydation, c'est-à-dire à une modification chimique assez facile à définir.

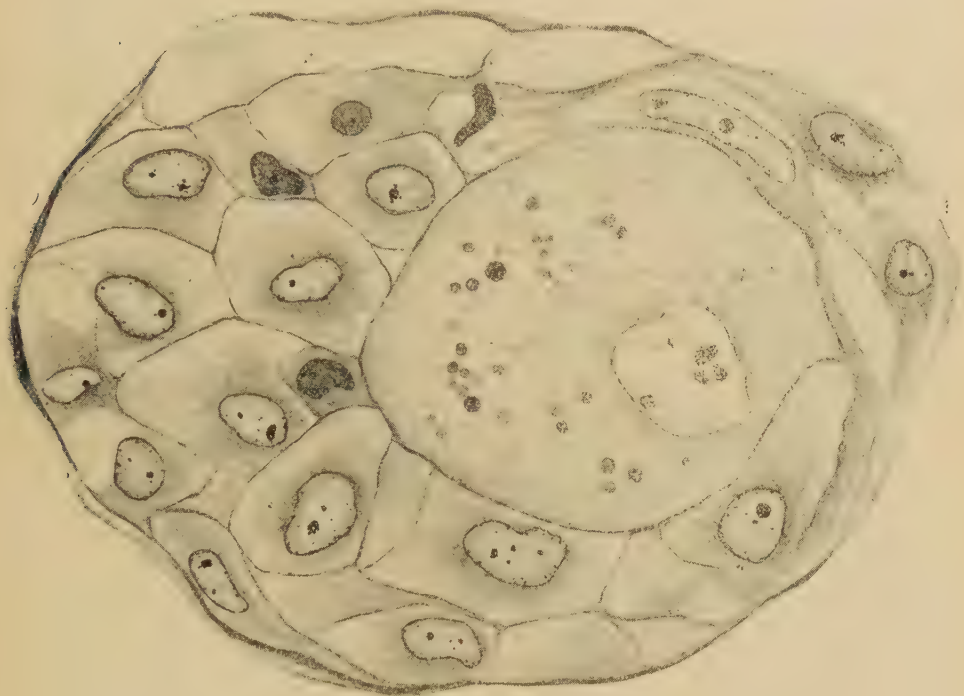


FIGURE 26. — Disposition folliculaire des cellules phagocytaires à la périphérie d'un grand myocyte en dégénérescence graisseuse ; à noter la topographie du diplosome qui siège dans la partie du corps cellulaire opposée à l'axe central de la figure.

Gross : 1920 /1.

Fixation au liquide de Champy. Coloration à la safranine-indigo-carmin.

Peyron B. A. C., novembre 1921.

L'autolyse fait en somme disparaître rapidement l'activité. Au contraire, celle-ci n'est pas affectée par la dessiccation aux températures assez basses ; l'extrait desséché garde son activité après mélange même prolongé avec l'alcool absolu, le

toluène ou l'acétone, mais il le perd dans l'alcool faible, le phénol à 0,5 %, le chloroforme, la bile, la saponite, etc. L'agent pathogène résiste également à la congélation et la décongélation même répétées, mais il est inactivé à 55° au bout d'un quart d'heure. Cette résistance à la chaleur est beaucoup plus grande que celle des cellules elles-mêmes. Il en est de même vis-à-vis des rayons ultra-violet. Cette résistance extraordinaire aux rayons ultra-violet serait beaucoup plus marquée d'après Murphy que celle des virus en général et des divers microbes ;

Le travail de Maschmann conclut que l'agent en solution aqueuse peut garder son activité pendant 10 jours au maximum à la température du laboratoire, il ne passe pas à travers des membranes animales (dialyse à la glacière pendant 48 heures). Selon Sugiura, la trypsine à une basse température (4 à 5°) inactive en 24 heures l'extrait du sarcome. D'autres ferments solubles n'exercent pas cette action presque spécifique du ferment protéolytique sur le principe actif. Cette constatation laisse supposer que des substances protéiques le constituent ou du moins lui sont associées.

Les variations du pH compatibles avec l'activité s'étendent de pH 4 à pH 12, le milieu acide est plutôt défavorable.

B) *Dimensions moléculaires.* — Les études américaines et anglaises ont établi que l'agent traverse les bougies Berkefeld N et N¹ mais jamais la bougie W non plus que la bougie Chamberland F. Les dimensions moléculaires d'après la comparaison des méthodes d'ultra-filtration, varieraient suivant les auteurs de 10 à 100 microns. Claude et Murphy remarquent que la plupart de ces études ont été faites avec des émulsions et filtrats non purifiés dans lesquels l'agent pathogène était mélangé ou incorporé à des substances protéiques.

C) *Affinités pour les tissus.* — Elles sont surtout très

marquées pour les tissus mésenchymateux ou de substance conjonctive (comme on le vérifie en particulier après injection dans les membranes de l'œuf de poulet) Néanmoins, on va voir plus loin que l'agent pathogène peut exercer sur des tissus divers (polyvalence) des actions prolifératives qui ne sont du reste pas toujours équivalentes ou de même ordre. A noter comme bien établie la réceptivité spéciale pour les tissus traumatisés ou en voie de cicatrisation, par exemple ceux intéressés par l'aiguille au cours de l'injection d'un filtrat (pectoral) et surtout ceux de la zone inflammatoire après une cautérisation. On va revenir plus loin sur ces faits ainsi que sur l'aptitude particulière du tissu musculaire (chez des animaux susceptibles) à fixer l'agent et à le neutraliser, les deux processus étant d'ailleurs distincts.

D) *Propriétés et fonctions antigéniques.* — Les premiers essais de production d'anticorps par injection de produits d'une virulence diminuée ne donnèrent pas de résultats très favorables et il en fut de même des tentatives faites pour déterminer la régression des tumeurs greffées à l'aide d'injections de sérum provenant d'animaux résistants. On verra plus loin que la réalité, la signification et l'origine de ces anticorps développés chez les oiseaux (ou encore chez le lapin) par les injections de filtrat même concentré, restent discutables. De même, l'existence d'une substance inhibitrice associée à l'agent reste discutée du moins dans son interprétation. Claude et Murphy qui ne sont pas convaincus de l'existence d'un virus considéreraient volontiers ce facteur d'inhibition comme d'origine endogène et le rapporteraient à une activité anormale des facteurs, déterminant et contrôlant la croissance et la différenciation des tissus. Ils pensent qu'il s'agit d'une action spécifique de tissu débordant le cadre de l'espèce. En effet, le facteur inhibiteur de l'agent pathogène du sarcome de poule exercerait également son action sur le sarcome de souris (mais pas sur l'épithéliome).

5) ISOLEMENT ET EXTRACTION DE L'AGENT PATHOGÈNE. —

La filtration à travers les bougies permet d'éliminer non seulement les corps cellulaires, mais diverses substances ou impuretés contenues dans l'émulsion. Le filtrat des sarcomes, du type habituel, à évolution rapide, est un liquide plus ou moins visqueux, ordinairement clair, et parfois coloré par des pigments. Claude et Murphy, notent que dans les extraits aqueux, le pH est voisin de 6, 6. L'addition de sels ou substances alcalines augmente la solubilité du tissu néoplasique ; au contraire, si on augmente l'acidité, on voit apparaître une opalescence, et finalement on obtient un précipité, lorsque le pH s'abaisse à 4,8. Même résultat si on fait agir des acides minéraux ou organiques, des solutions-tampons ou, après l'électrolyse qui enlève des cations.

Dans le précipité, l'agent pathogène reste actif, à moins que le pH ne s'abaisse au-dessous de 4. Cette activité du précipité est due à l'adsorption de l'agent. D'autres méthodes de précipitation (par exemple le sulfate d'ammoniaque à demi-saturation) permettent également d'entraîner la substance active avec les protéines. Au début des recherches on ne s'était pas préoccupé spécialement des méthodes de purification, ce fut le grand mérite de Murphy et de ses collaborateurs d'envisager spécialement dans leurs études récentes, ce point capital, qui une fois résolu permettra des déductions sur la nature même du principe actif.

Lewis et Mendelsohn ont également étudié l'isolement et le mode de purification de l'agent. Dans leur mémoire de 1930, ils confirment et complètent les conclusions antérieures de Sugiura et Benedict, ainsi que de Fraenkel suivant lequel l'agent pathogène dans un extrait néoplasique peut être séparé avec le précipité de globuline, les albumines (liquide surnageant) restant inactives. Ils concluent que le principe sarcomatogène était associé aux globulines sous forme soit d'une combinaison chimique, soit plus probablement d'un simple mélange physique. On pourrait d'ailleurs envisager

également que le virus lui-même soit constitué de globuline. Mais dans leur mémoire de 1931 ils montrent que *les protéines peuvent être éliminées sans que l'extrait tumoral perde son activité*, ce qui serait en faveur d'un phénomène purement physique d'adsorption. Les auteurs remarquent d'ailleurs que cette élimination de matière protéinique n'est jamais complète.

A) *Purification par adsorption.* — Ici on peut utiliser deux groupes de méthodes, les unes fixant d'abord l'agent pour le libérer ensuite, les autres permettant une fixation ou élimination définitive des substances étrangères ou accidentelles (protéines, etc.). On peut d'ailleurs suivant la concentration de la substance utilisée, obtenir l'une ou l'autre des deux actions. Par ex. Claude et Murphy ont utilisé le gel d'aluminium (hydroxyde) pour adsorber les impuretés (protéines) et surtout le facteur inhibiteur ; mais il peut servir également à adsorber le virus.

Selon Claude et Murphy (*Physio'og. Review*, 1933) d'une façon générale, le liquide obtenu après adsorption ou élimination des impuretés est clair, visqueux, incolore, ses réactions chimiques et son analyse, montrent que, même après disparition totale des substances protéiques il donne toujours une réaction positive, avec la méthode de la ninhydrine, et la diazo-réaction de Bur'an. De même, malgré l'absence de substances réductrices libres, il donne des réactions positives, avec les méthodes de Molisch, et celles du naphto-résorcinol pour l'acide glycuronique, cette fraction purifiée, ne donne pas les effets antigéniques qu'on observe au contraire avec l'extrait néoplasique brut. Par exemple, chez le lapin, malgré les injections répétées, on n'observe pas l'apparition de précipitines ni d'anticorps en quantité suffisante pour fixer le complément dans la méthode de Bordet. De même, on n'obtient pas le choc anaphylactique chez les cobayes sensibilisés. Par contre, chez le lapin, on obtient des anticorps neutralisants.

Pirie a recherché spécialement l'influence des variations dans le pH et dans la quantité de la substance adsorbante. Il a utilisé en suite pour libérer l'agent actif une solution de phosphate disodique au pH de 9,2. L'adsorption du virus par le gel d'aluminium (Willstätter) est maxima avec des pH de 7 à 9, et fortement diminuée avec un pH de 5. Avec une concentration trop forte d'aluminium, la libération devient impossible ; une concentration de 0,13 à 3 % donne les meilleurs résultats. Le kaolin entre 0,5 et 2 % réalise une adsorption particulièrement nette au point de neutralité, le phosphate alcalin libère ensuite facilement l'agent, mais l'activité des solutions ainsi obtenues n'est pas aussi constante qu'avec l'aluminium. D'une façon générale, selon Pirie, ces solutions ayant récupéré leur activité, la voient diminuer lorsqu'on les filtre sur bougie. Ultérieurement, un séjour à l'étuve les inactive comme pour les extraits habituels. Si au contraire on en fait un extrait desséché l'activité de ce dernier peut persister pendant deux mois. Dans ces extraits libérés les réactions du biuret, de la ninhydrine et de Molisch sont souvent négatives mais néanmoins il persiste des traces d'azote. *Nakajima* (Gann 27 (1933) trouvent que l'adsorption de l'agent est assez faible avec du kaolin (pH. de 7 à 10) plus marquée avec l'hydroxyde d'aluminium. La libération est facile par le diphosphate de Na, mais l'activité est alors considérablement réduite par rapport à celle de l'extrait initial.

B) *Isolement par la dialyse électrique.* — En utilisant la méthode de Bronfenbrenner, Murphy obtient un précipité au pôle positif. Il peut être transféré et redissous, puis reprécipité à nouveau, sans perdre son activité sarcomatogène. Ces caractères seraient, selon lui, en faveur d'un ferment plutôt que d'un virus.

Pulcher, au lieu d'employer pour l'adsorption des substances de constitutions diverses, utilise un milieu identique dans lequel la charge électrique peut être inversée par modification de la solution électrolytique. Il utilise l'oxyhémoglobine purifiée par l'électrodialyse, puis rendue insoluble par un traitement prolongé à l'alcool absolu et amenée à l'état de poudre. Dans une solution tampon au

phosphate elle porte une charge électrique positive en solution légèrement acide et au contraire négative en solution alcaline.

10 gr. du tissu néoplasique en suspension dans 200 cc. d'eau distillée sont filtrés sur bougie Berkefeld V. Deux tubes de filtrat de 30-40 cc. reçoivent chacun 2 à 3 milligrammes de poudre d'hémoglobine. L'une de ces suspensions est amenée à pH 5,8-6 et l'autre à 8-8,2. Après deux heures de séjour à la glacière les préparations sont centrifugées et le liquide surnageant est décanté. On injecte de chaque adsorbat 1/10 de milligramme dans la région pectorale d'une poule. Deux autres animaux recevant 2 cc. du liquide surnageant. Pulcher a fait 8 séries de cet ordre en utilisant comme contrôle l'injection du filtrat employé initialement dans la série correspondante. L'expérience est restée nulle dans 4 séries (filtrat peu actif) mais les quatre autres ont montré que l'hémoglobine positive adsorbait plus de virus que la poudre à charge négative. Selon Pulcher ce fait confirme que le virus porte une charge négative.

C) *Précipitation par la gélatine.* — D'après l'ensemble des réactions et dosages on pouvait supposer, disent Claude et Murphy, que la fraction purifiée, renfermait de l'acide chondro-sulfurique ou une substance voisine. Ils ont donc essayé de l'éliminer, pour rechercher ses liens éventuels, avec le principe actif. Ils ont procédé comme suit. Après adjonction de la gélatine à la fraction déjà purifiée, le pH du mélange est porté à 4,7 par adjonction d'une solution-tampon ; il se forme alors un précipité qu'on élimine, par centrifugation. Le liquide surnageant a perdu son aspect visqueux ne donne plus la réaction de l'acide glycuronique, ni celle des hydrates de carbone. On n'observe plus le précipité habituel par l'acétate basique de plomb. Ce liquide néanmoins, renferme le principe actif, mais il a perdu le pouvoir de donner un choc anaphylactique chez le cobaye, ainsi que de provoquer chez le lapin, l'apparition de substances neutralisantes et précipitantes.

D) *Purification par dialyse.* — Les auteurs américains, ont

tenté de pousser encore plus loin la purification, en soumettant l'extrait à la dialyse, dans des sacs en collodion, entourés d'un courant d'eau distillée ; par ce procédé, on se débarrasse de substances qui dans l'extrait initial donnaient les réactions de la ninhydrine, de la diazo-réaction de Burian, et néanmoins, l'activité pathogène est conservée. Cette méthode de dialyse, élimine les deux tiers des substances solides ou azotées ; le taux du phosphore n'est pas modifié.

En résumé, selon Claude et Murphy, l'agent pathogène se retrouve dans certaines solutions purifiées dans un état aussi actif que dans les extraits initiaux, malgré la disparition des protéines et des hydrates de carbone.

E) *Persistance de cellules vivantes dans l'extrait desséché.* — Elle a été surtout envisagée dans des travaux japonais.

Ainsi selon Suzue (Trans. Jap. Pathol. Soc. 1929, 17, 503) on peut retrouver dans l'extrait desséché sur Cl^2Ca des cellules encore vivantes même après une exposition à une température de 75° . De même, Sumikoshi (Trans. Jap. *idem*, 1929, 18 p. 160) retrouve des cellules vivantes après 10 jours de dessiccation sur CaCl^2 et dans du matériel porté pendant 1 heure à 75° . Il a comparé 3 lots de sarcomes desséchés l'un avec des nombreuses cellules vivantes, un autre avec peu, un troisième dans lequel elles faisaient complètement défaut. Les 2 premiers seuls ont reproduit la tumeur.

Toutefois, la grande majorité des pathologistes sont restés sceptiques sur la réalité et surtout la fréquence de cette survie des éléments cellulaires, *qui n'a ordinairement pas été l'objet d'une confirmation par des méthodes biologiques rigoureuses.*

F) *Passage d'éléments cellulaires à travers les bougies.* — Fait également exceptionnel ou contestable qui fut soutenu surtout par des auteurs japonais, en particulier Nakahara. On peut sans doute retrouver dans le culot de centrifugation

de certains filtrats quelques éléments cellulaires de petite taille, généralement incomplets ou dégénérés, mais ils sont trop inconstants et surtout trop rares pour qu'on puisse attribuer à ce passage, c'est-à-dire à une greffe méconnue le pouvoir pathogène du filtrat. Les études récentes de Costa évaluent approximativement à 100.000 le nombre de cellules indispensables au succès d'une greffe. Bien que ce chiffre soit discutable et sans doute trop fort, la plupart des auteurs ayant étudié les sarcomes des poules éliminent formellement l'hypothèse de cette transmission purement cellulaire dans le filtrat par les quelques éléments fragmentés dégénérés ou réduits aux noyaux sur lesquels Nakahara avait attiré l'attention.

Du reste, dans son étude récente (Gann, 1931, p. 131) ce même auteur a reconnu par une méthode ingénieuse d'aspiration du filtrat dans des tubes capillaires *qu'un filtrat rigoureusement acellulaire* peut reproduire le sarcome.

LIVRE IV

EVOLUTION DES DONNÉES EXPÉRIMENTALES SUR LES SARCOMES DE LA POULE

On peut distinguer trois périodes :

A) La première est celle des études de Fushinami et de Rous qui découvrirent simultanément en 1910 la reproduction expérimentale, non seulement par greffe, mais par filtrat ou même extrait desséché (pour ces derniers la période requise étant plus longue de plusieurs semaines). Toutefois, ces auteurs n'avaient pas envisagé ou du moins reconnu les notions connexes (à la démonstration desquelles Peyron s'est attaché) de l'action polyvalente du virus sur des tissus divers et de la genèse directe de certaines métastases viscérales par son action proliférante sur le stroma des organes.

B) Dans une seconde phase les cas de greffe de sarcomes spontanés de types divers se multiplièrent : une série à l'Institut Rockfeller, une autre à Londres en partie à l'Institut anglais plusieurs cas au Japon, quatre en Allemagne (Deutschlaender), un en Italie (Pentimalli). En France, les trois premiers cas ont été greffés au laboratoire d'A. Peyron un autre par Truche-Limousin et Troisier ; et d'autres, plus récents par Troisier. En résumé la recherche des tumeurs spontanées favorables a ainsi permis de généraliser un ensemble de notions que l'on avait pu croire d'abord spéciales au sarcome dit de Rous, d'où la nécessité d'abandonner

ce terme pour celui de sarcome infectieux de la poule. Bien mieux, Begg, Peyron et plus récemment Fould, à l'institut Anglais ont réussi presque simultanément à greffer des tumeurs bénignes à aspect de fibrome ou de fibrosarcome offrant la même filtrabilité que les sarcomes malins et qui, dans la série des greffes, ont présenté des modifications de structure et d'évolution les rapprochant de ces derniers.

C) La troisième période qui vient de prendre fin, a porté sur l'analyse expérimentale des évolutions cellulaires, ouverte par les études de Pentimalli et celles de Peyron. Elle s'est traduite par des précisions et des divergences sur les points suivants que nous allons envisager successivement.

1^o *Origine et nature des éléments néoplasiques.* — La démonstration de leur nature sarcomateuse vraie résulte de l'étude des premiers stades de la tumeur après injection de filtrat. Pentimalli ainsi que Rous étudièrent seulement la tumeur pectorale, mais cette dernière offre des réactions complexes (hémorrhagies, œdème, nécrose puis fonte kystique liée à l'accroissement rapide) d'où un afflux considérable d'éléments lymphoconjonctifs avec phases diverses d'organisation. Bref, elle ne constitue pas un objet favorable pour *éliminer l'objection de certains auteurs considérant la lésion comme un simple granulome*. C'est pourquoi Peyron s'était adressé aux bajoues qui lui permirent d'obtenir un sarcome pur de type fibroblastique à évolution lente et régulière identique par ses caractères histologiques et biologiques aux sarcomes les plus orthodoxes des mammifères et de l'homme. On peut ainsi éliminer l'hypothèse d'une pseudo-tumeur inflammatoire soutenue par divers auteurs : en France, Durante et Brault ; en Amérique, Mc Junkin. Aujourd'hui, ces objections sont définitivement écartées.

Lorsqu'on mélange au filtrat de la terre à diatomées (Kieselguhr) qui traumatise les cellules et facilite l'entrée

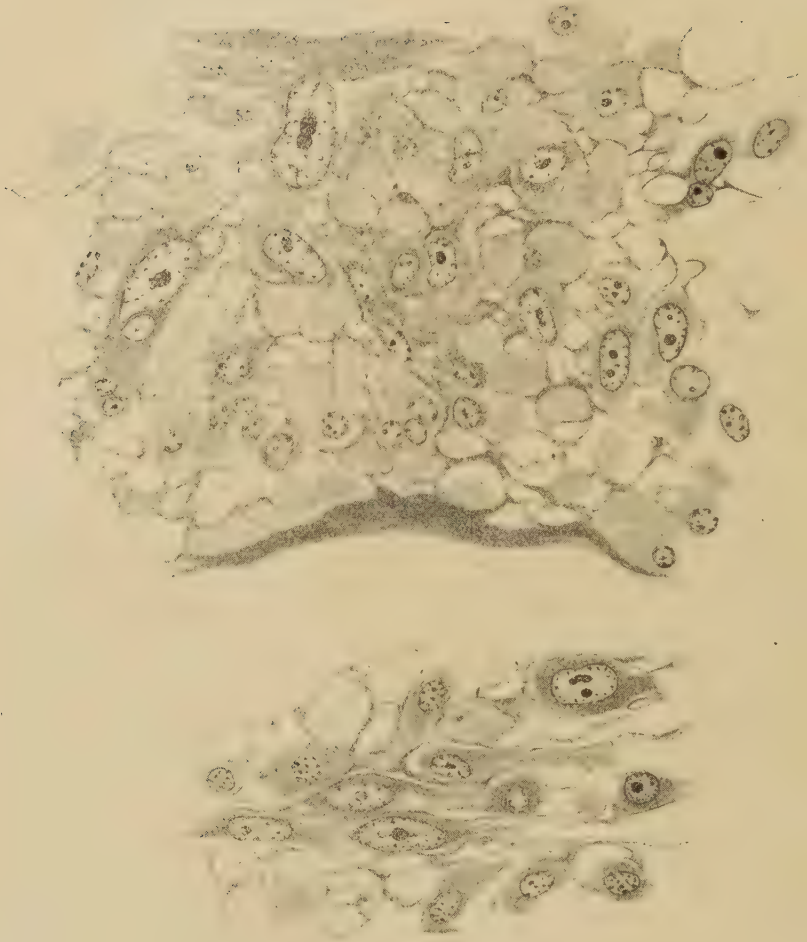


FIGURE 27. — Début du sarcome pur par injection de filtrat sans Kieselguhr dans les bajoues. Nodule extirpé au 8^e jour. Eléments néoplasiques de type fusiforme (en bas), ou polymorphe (en haut). En ce dernier point noter les noyaux géants à noyau hypertrophique. Coloration trichromique de Masson. Les travées de subst. fondamentale conjonctive en bleu dans la préparation sont ici en gris. (Planche colorée reproduite en noir). Ce stade précède de beaucoup celui de la figure suivante.

du virus, la tumeur est obtenue plus rapidement ; on peut, à partir des premiers jours suivre dans ce blastème, la distinction progressive du granulome à cellules géantes et du sarcome proprement dit ; ce dernier après une confluence très rapide, élimine à la périphérie les vestiges de la gangue inflammatoire (diatomées) qui a facilité son propre

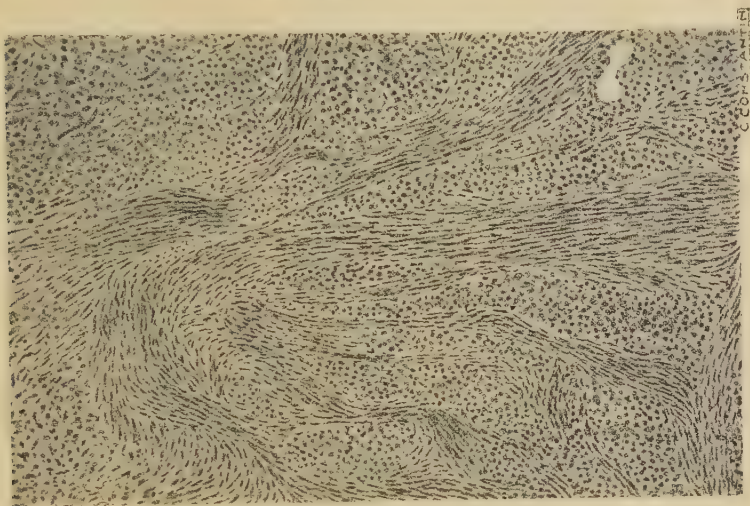


FIGURE 28. — Forme sarcomateuse pure (sarcome fasciculé). Genèse du sarcome pur aux dépens du tissu conjonctif d'une bajoue après injection de 2 centimètres cubes de filtrat néoplasique centrifugé et filtré. Coq adulte. Vue d'ensemble au vingt-sixième jour après l'injection d'un point situé à égale distance de la périphérie et du centre du nodule. Les éléments néoplasiques fusiformes et allongés apparaissent fasciculés et sectionnés suivant des incidences diverses.

Fixation au Flemming. Coloration hématoxyline ferrique Van Gieson.

Peyron B. A. C., novembre 1931.

Ces dispositions sarcomateuses typiques suffisent à écarter l'hypothèse d'un simple granulome soutenue à cette époque par Brault et Durante.

développement (et qui d'ailleurs n'est pas indispensable à la production de la tumeur).

Mais cette étude des premiers stades de la néoformation conjonctive put être poussée plus loin, grâce surtout aux données fournies par la culture des tumeurs. Les études de Carrel et de ses élèves ont mis en évidence un *dualisme histo-*



FIGURE 29. — Vue générale, à un faible grossissement, d'un nodule sarcomeux en voie de développement, au niveau d'une bajoue, 15 jours après injection d'un filtrat (sur bougie L₂) mélangé à du Kieselguhr. Les cellules géantes à diatomées figurées en noir sont refoulées progressivement à la périphérie, par la poussée et la confluence des foyers du sarcome pur (représentés en blanc pointillé de gris). La structure de ces derniers rappelle la disposition de la figure 1.

Coq adulte.

Fixation au liquide de Zenker. — Coloration par l'éosine-orange-bleu de toluidine.

physiologique du tissu sarcomateux qui se retrouve dans les sarcomes des mammifères et de l'homme.

a) La lignée macrophagique-monocytaire est représentée par des éléments globuleux et amiboïdes (pseudopodes)



FIGURE 30. — Zone d'aspect angiosarcomateux dans un sarcome pur de bajoue (obtenu par injection de filtrat).

On observe ici les aptitudes vasoformative des éléments sarcomateux qui édifient eux-mêmes des endothéliums rudimentaires.

représentant probablement le substratum ou la cellule réceptrice de l'agent pathogène.

b) Ces éléments conjonctifs proprement dit ou fibroblastes se distinguent des précédents par leur forme plus allongée,

leur architecture réticulée, fibrillaire ou granuleuse suivant les points (description minutieuse, et excellentes figures données par Roskin).

Les études cytologiques sur le sarcome de la poule (en particulier Roskin) et les cultures, postérieures à celles de Carrel, ont confirmé ce dualisme, mais les dimensions des cellules deviennent parfois colossales dans certaines méthodes, comme celle de Borrel, qui permettent leur étalement considérable sur la lame de verre du récipient utilisé pour la culture.

Carrel, après cette analyse initiale, envisage même l'hypothèse d'une transformation fibroblastique des macrophages faisant de ces derniers, l'agent exclusif non seulement inoculateur ou réceptif, mais encore générateur des sarcomes. Ces derniers, représenteraient ainsi une variété spéciale de monocytose. Cette doctrine a été contestée, surtout pour les sarcomes des Mammifères, dans diverses études relatives précisément aux cultures néoplasiques ; et Carrel, dans ses dernières publications ne paraît pas maintenir aussi nettement son opinion initiale. Quoi qu'il en soit, il se pourrait qu'il y ait sur ce point des différences entre les Mammifères et les Oiseaux, car le rôle *pathogène d'un agent filtrable pourrait expliquer chez les seconds le rôle prédominant ou même exclusif des histiocytes et monocytes*. En faveur de ce dernier ; il faut retenir surtout les études de Mc Junkin sur les sarcomes du type habituel et celles de Murray-Begg sur l'endothéliome malin.

Etudes de Mc Junkin : Elles ont eu comme point de départ les similitudes relevées par Carrel et Fischer entre la cellule amiboïde des cultures de sarcome et le monocyte du sang ; et qui portent sur les points suivants : aptitude à la division cellulaire des éléments même isolés, élaboration de cytoplasme aux dépens des éléments du plasma, transformation facile en cellule fixe, sécrétion de substances permettant

la multiplication des fibroblastes. Mc Junkin est ainsi amené à écarter l'hypothèse d'un sarcome vrai issu de fibroblastes pour retenir plutôt celle d'un simple granulome comparable à la lympho-granulomatose humaine. Il souligne dans les cultures de la tumeur de Rous, les aptitudes phagocytaires des cellules néoplasiques (Charbon) qui feraient défaut dans les sarcomes vrais (Mammifères) et leurs affinités pour les colorants vitaux (rouge neutre) qui seraient analogues à celles des monocytes.

Etudes d'Haddow. Il emploie la méthode des colorations vitales par le bleu trypan qui est d'une application courante dans l'étude des premiers stades de diverses lésions ou réactions d'origine histiocyttaire.

Il a soumis 15 poulets, âgés de 3 à 4 mois à des colorations vitales intensives par du bleu typan en utilisant des solutions variables (0,5 %, au début ; 1 % à la fin).

Les injections étaient faites dans la région pectorale latérale 2 fois par semaine pendant 8 semaines. On injectait au début 5 cc. et à la fin 12 cc. Effet toxique ordinairement peu marqué et transitoire. Une semaine après la dernière injection, 12 animaux survivants ont reçu une injection (pectorale) d'un filtrat de tumeur de Rous à marche rapide ; 48 heures après, on a pratiqué une biopsie assez profonde. La comparaison du matériel lui a permis de suivre les stades successifs de la tumeur, dont l'élément générateur serait, d'après lui, l'histiocyte ou monocyte suivant l'opinion de Carrel et celle de Mc Junkin. Il insiste sur vacuolisation du protoplasme et la genèse des pseudopodes. Après les mitoses que l'on ne retrouve pas sur les autres éléments, le type macrophagique, fait place à des formes histioblastiques et finalement fibroblastiques.

A noter que l'auteur incline comme Murphy à admettre l'origine endogène du principe actif. La description du premier stade (48 heures) de la néoformation au début con-



FIGURE 31. 1/6150. Bouin-Trichrome. Représente un point pris à la périphérie d'une tumeur du pectoral (47 jours après le filtrat). *A gauche* : Dans le haut de la figure, fibre striée normale en section transversale. *Au-dessous* : Deux myocytes montrant le réticulum sarcoplasmique. Dans l'un d'eux, la chromatine du noyau est concentrée sous forme d'une bande crénelée. *Au milieu* : Noyaux des éléments conjonctifs interstitiels. *A droite* : Même grossissement. Forme de transition entre les myocytes et le syncytium. Les vacuoles de ce dernier sont irrégulièrement réparties, les unes au centre, les autres à la périphérie du corps cellulaire. Le réticulum sarcoplasmique montre des fibrilles musculaires homogènes. Peyron B. A. C., janvier 1921.

firme sur divers points celles données antérieurement par Roskin, Mc Gowan, etc., il note en particulier la réaction de l'endothélium vasculaire au contact des premiers éléments néoplasiques, la rapidité d'organisation de ce stroma vasculaire et la fréquence des hémorrhagies. Les éléments macroplagiques criblés de vacuoles et d'enclaves qu'il figure dans la planche en couleurs, se retrouvent d'ailleurs dans les préparations mises à notre disposition par A. Peyron. Celles-ci se rapportent aux premiers stades du sarcome dans les bajoues et doivent faire l'objet d'une étude spéciale. Nous devons noter à nouveau que les bajoues des coqs sont beaucoup plus favorables que la région pectorale à l'étude de ces nodules microscopiques qu'on peut repérer par leur opacité sur le fond transparent constitué par les deux surfaces épidermiques accolées

Etudes de Murray et Begg. — Nous avons résumé, au livre II les constatations faites sur les premiers stades de leur endothéliome après injection de filtrat ; ces auteurs y reconnaissent deux phases, la première est marquée par l'accumulation des macrophages, sortant des vaisseaux puis entrant en cinésés : elle correspondrait à un accroissement ou multiplication de l'agent pathogène (ou même à son élaboration, dans l'hypothèse de l'origine endogène).

La seconde est celle de l'édification du parenchyme néoplasique par réaction : ici, de l'endothélium et dans les sarcomes habituels, du tissu conjonctif. *Ces auteurs retrouvent — fait important — la phase macrophagique dans le début (3^e jour) du sarcome 1 de Rous (figure 35 bis).*

En résumé, l'étude des premiers stades des sarcomes de poule, après injection de filtrat, rapprochée de l'analyse histo-physiologique (cultures) du tissu sarcomateux est nettement en faveur d'un rôle initial, exclusif ou prédominant, des éléments macrophagiques ou histiocytaires, mais l'incertitude ou le désaccord règnent sur leur transformation ou parti-

cipation éventuelle aux stades plus avancés. Mc Junkin et Haddow, développant l'opinion primitive de Carrel et

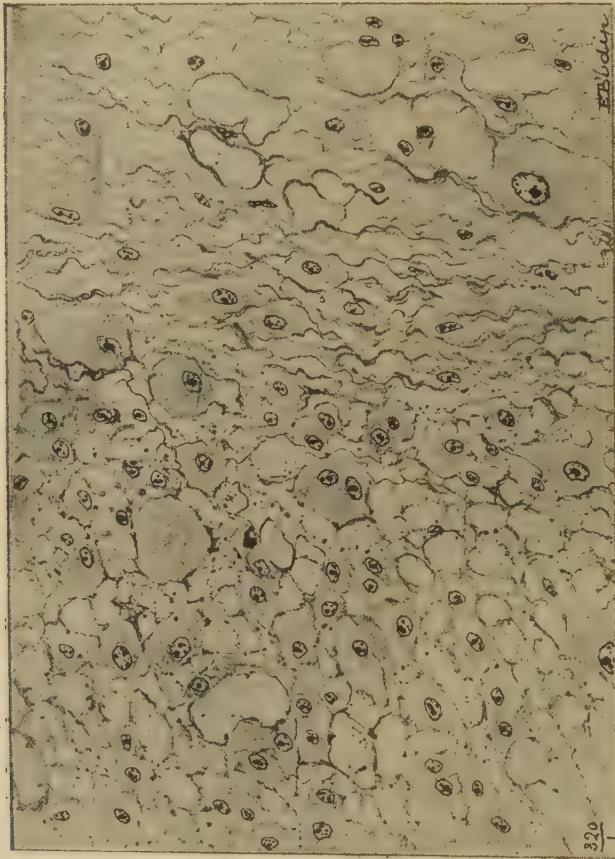


FIGURE 32. — Peyron. Vue d'ensemble de la même tumeur, mais sur un point différent. Architecture très régulière, le tissu néoplasique est constitué ici presque exclusivement d'éléments d'origine musculaire. Myocytes globuleux avec formes de passage aux petites cellules sarcomateuses. On ne saurait envisager ici l'hypothèse d'une simple sarcolyse. Figure en couleur (coloration trichromique) reproduite en noir.

Fischer, contestent le rôle des fibroblastes proprement dits, qui selon d'autres (Murray et Begg, Peyron) reste démontré



AUTRE CAS DE TUMEUR-PECTORALE PAR FILTRAT

FIGURE 33. — Montre la genèse aux dépens des fibres muculaires du pectoral, de petits myocytes ovoïdes et irréguliers. Sur les bords de la figure on trouve deux fibres en section longitudinale, dont chacune se résout latéralement ainsi qu'à son extrémité inférieure, en une série d'éléments néoplasiques. Le dessin primitif a été exécuté en couleurs d'après une préparation par la méthode trichromique de P. Masson après fixation au Bouin. Les parties normales des fibres présentant la double striation avaient une coloration lie de vin. Cytoplasme des myocytes en rose vif, d'aspect dense ou finement granuleux, avec de rares fibrilles homogènes (dédifférenciation très rapide). Substance fondamentale conjonctive en bleu pur sous forme de fibrilles de nature collagène (bord gauche de la figure) et de flaqes ou travées irrégulières (au milieu et à droite).

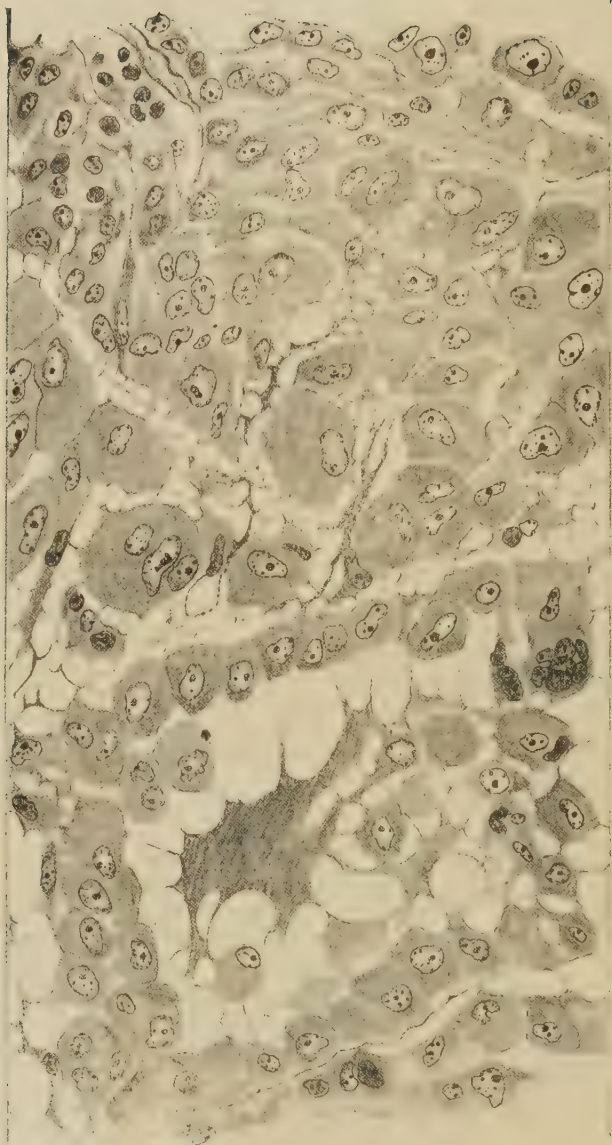


FIGURE 34. — Peyron *idem*.— *Bull. idem*. montre l'aspect et permet de comprendre l'origine des cavités à parois assez régulières constituées par les petits myocytes. Entre les myocytes plus volumineux de la partie supérieure de la figure s'observe un réticulum grillagé, d'origine musculaire, mais de nature collagène, imprégnée en rose plus ou moins vif par le Van Gieson et en bleu par le Mallory. La confluence des travées de ce réticulum conduit aux flasques d'aspect amorphe et de contours irréguliers telles que celles de la cavité figurées à la partie inférieure de la figure. A noter en haut, quelques éléments lympho-conjonctifs reconnaissables à leur noyau foncé.

ou du moins probable dans l'édification du parenchyme sarcomateux.

2^o *Caractère uni ou polyvalent du virus ou agent pathogène*, c'est-à-dire aptitude à faire proliférer un seul ou au contraire plusieurs tissus de substance conjonctive. La prolifération des fibres musculaires striées du grand pectoral est parfois



FIGURE 35. — Même tumeur. Vue au fort grossissement d'un gros myocyte de la métastase pulmonaire. A la périphérie, exoplasme constitué par des fibrilles homogènes à orientation concentrique, gros noyaux. Au centre réticulum sarco-plasmique légèrement condensé au voisinage d'un second noyau (musculaire ou phagocytaire). Bouin, trichrome. Gross. 1/1650.

Peyron B. A. C., Janvier 1921.

spéciale et différente de la simple réaction inflammatoire. Peyron a pu mettre en évidence, dans des cas rares, à l'état presque pur, cette prolifération néoplasique ; il a retrouvé dans les métastases pulmonaires des myocytes identiques à ceux de la tumeur primitive et très voisins de ceux des rhabdomyomes spontanés ; on peut observer également la

prolifération des fibres lisses (par exemple celles du gésier dans les nodules viscéraux). Des auteurs japonais ont décrit la prolifération des cellules mélaniques, après injection de filtrat dans les os longs chez des poules de races japonaises, pourvues de chromatophores intra-osseux : mais sa nature

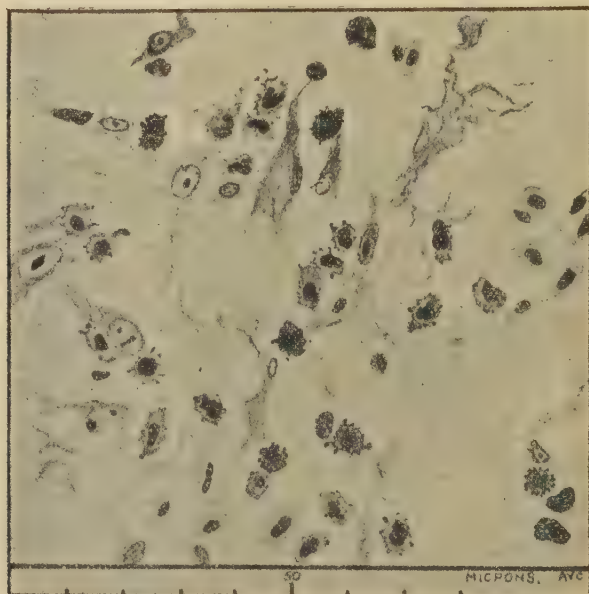


FIGURE 35 bis. — D'après Murray (9^e rapp. de l'Institut Anglais) stade de début du sarcome I. de Rous, 3 jours après l'injection du filtrat. Au milieu des éléments néoplasiques on reconnaît des macrophages flagellés.

néoplasique reste discutée (Kon et Fugii. *J. of. Cancer Rearch*, 1921.

Les lésions réactionnelles du péritoine après injection de filtrat, ont été spécialement suivies par Peyron qui utilisait au début de ses recherches la tumeur de Rous, type 1. Nous lui empruntons les principaux points de son étude.

L'injection d'un ou deux centimètres cubes de filtrat détermine au niveau des deux feuillets viscéral et pariétal de la séreuse une réaction rapide se traduisant après quelques jours par l'apparition de foyers de prolifération. Les animaux

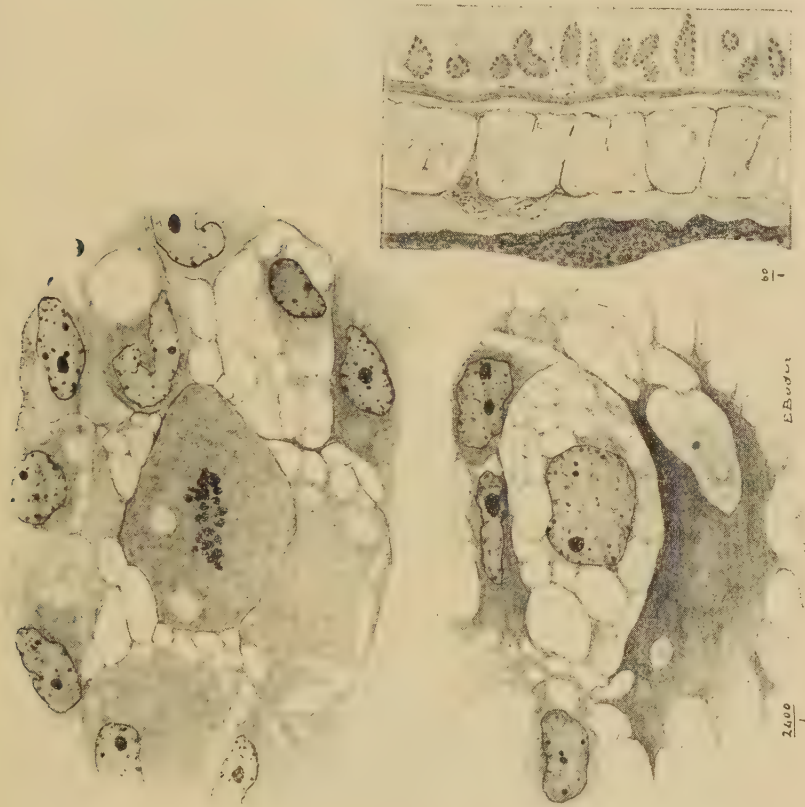


FIGURE 36. — D'après Peyron. Premier stade du sarcome infectieux dans la cavité péritonéale. En haut, vue d'ensemble montrant un petit nodule dont la prolifération est encore localisée à l'endothélium séreux. En bas, vue au fort grossissement éléments à cytoplasme vacuolaire, cinésés).

meurent ordinairement entre le 8^e et le 15^e jour, et on trouve la cavité péritonéale criblée de noyaux irréguliers, de consistance ordinairement molle noyés dans des exsudats

viscéraux agglutinant les anses viscérales et les autres viscères.

Cette néoformation rapidement propagée en surface plus qu'en profondeur envahit souvent les séreuses pleurales et péricardiques. La structure histologique de ces noyaux rappelle celle de la variété sarcomateuse pure (bajoue) du sarcome infectieux, mais avec une architecture ordinairement moins régulière et surtout un polymorphisme et des tendances à la nécrose encore plus accentués. Dans l'ensemble, ces lésions qui n'avaient pas encore été l'objet d'une étude spéciale, pourraient, mieux encore que celles des autres variétés être invoquées par les auteurs qui contestent la nature néoplasique du sarcome infectieux. Les premiers stades de la prolifération de l'endothélium séreux s'observent aussi bien dès les premiers jours de la réaction que dans les zones de propagation à une période plus avancée. Il est facile d'observer de petits épaississements (fig. 1) en continuité avec l'endothélium normal et qui sont tantôt libres, tantôt revêtus d'un exsudat ou coagulum amorphe. Ils sont exclusivement constitués de cellules endothéliales pluristratifiées qui se multiplient par cinèse (fig. 1) et probablement aussi par division directe, bien que des figures démonstratives de cette dernière soient rares. Ces éléments après fixation au Bouin ont une forme globuleuse avec des limites cellulaires nettes. Ils présentent secondairement des dispositions syncytiales et prennent alors des formes allongées irrégulières ou étoilées, dans ces syncytiums apparaissent ensuite des traînées de substance nutritive de nature précollagène puis collagène ; ces modifications architecturales n'entraînent pas d'ailleurs de changements dans le cytoplasme des éléments figurés qui demeure vacuolaire.

A ces premiers stades, nous ne trouvons donc, du moins sur les coupes, qu'une prolifération de l'endothélium séreux sans intervention d'éléments lympho-conjonctifs, de polynucléaires ou d'hématies et sans modification apparente du plan sous-endothélial.

Examinons maintenant les lésions plus avancées provenant du feuillet pariétal de la séreuse. L'organisation a consi-

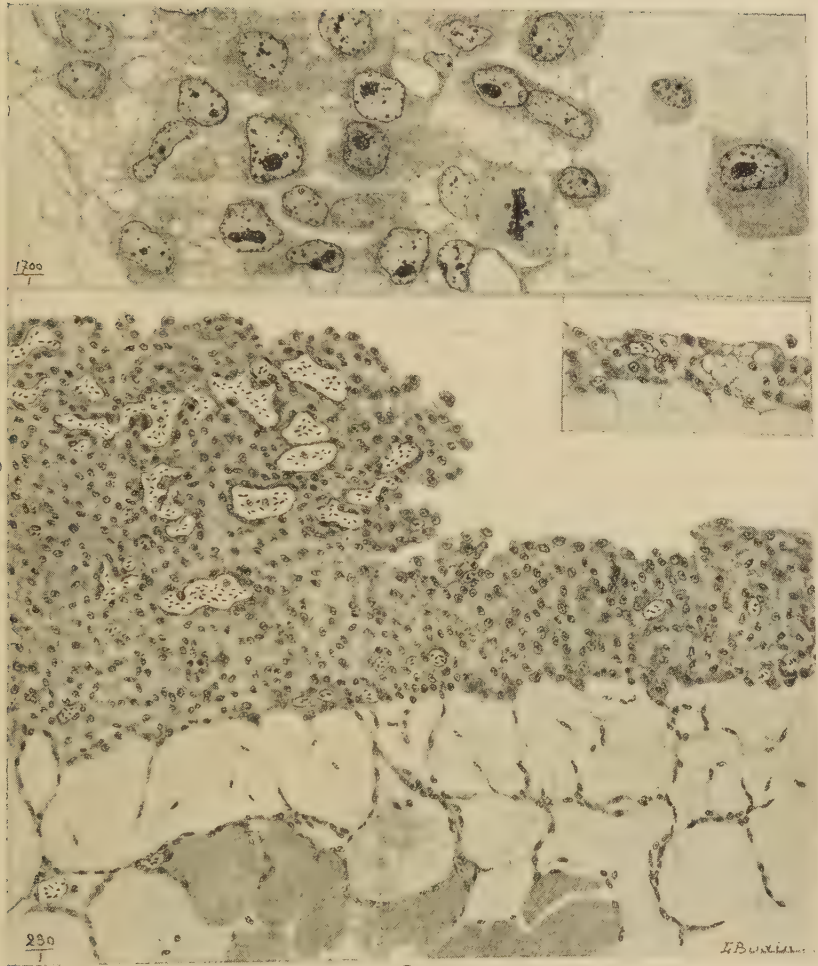


FIGURE 37. — *idem*. Mêmes lésions péritonéales après injection de filtrat dans la cavité péritonéale, stade plus avancé. En bas, vue d'ensemble prise sur le feuillet pariétal de la séreuse au voisinage des fibres musculaires. Animal mort au 14^e jour. Organisation plus avancée que dans la figure précédente, néo-vaisseaux à parois nettes dans la néoformation issue de la séreuse. Début d'infiltration du plan sous-séreux.

En haut, fort grossissement.

dérablement progressé, de nombreux trajets conjonctivo-vasculaires anastomosent les plans profonds (couches musculaires) à la néo-formation superficielle à travers le plan sous-endothélial irrégulièrement infiltré.

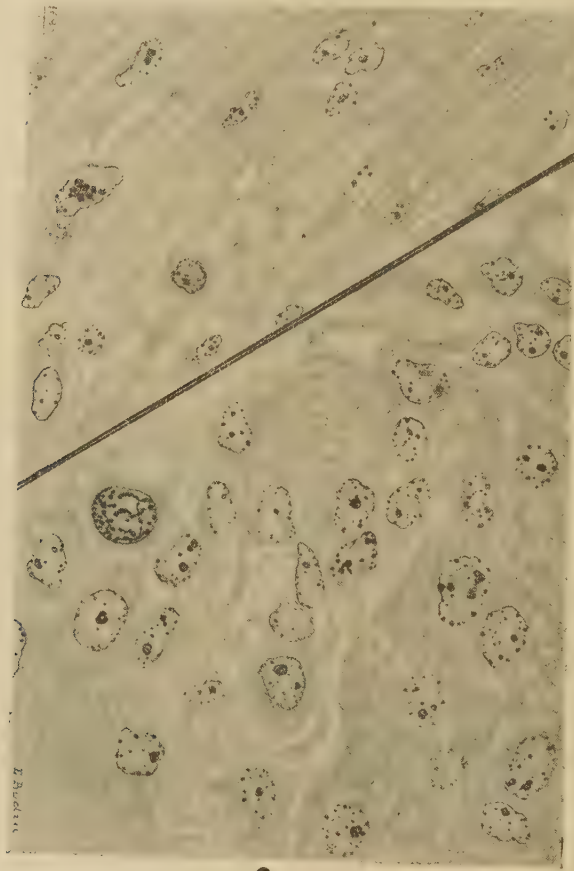


FIGURE 38. *idem*. Lésions consécutives à l'injection de filtrat dans le péritoine. Polymorphisme de la néoformation issue de la séreuse. En haut, volumineux éléments à cytoplasme vacuolaire ; en bas, éléments fusiformes.

Les éléments endothéliaux sont un peu partout centrés par des capillaires à paroi endothéliale nette, remplis de globules. C'est seulement dans les couches superficielles

qu'on trouve des hématies extravasées mêlées aux éléments néoformés. Ainsi constituée cette néoformation purement endothéliale se propage rapidement en surface et garde son caractère pur dans ses zones d'extension, mais au niveau des viscères (intestin, gésier, etc. elle se complique rapidement de lésions réactionnelles secondaires issues des éléments conjonctifs ou musculaires.

Nous avons donné une mention spéciale à ces lésions péritonéales facile à observer et à reproduire. D'une façon générale, il nous paraît, que les études expérimentales sur les sarcomes de la poule n'ont pas suffisamment tenu compte de ces proliférations des tissus divers d'ordre collatéral, secondaire ou associé. Les premiers expérimentateurs, par exemple Rous, les laissèrent plutôt de côté, sans doute parce qu'elles pouvaient représenter une objection à la nature sarcomateuse des lésions qu'il importait avant tout d'établir. Mais depuis lors de nombreuses études confirment les bromologies générales de ces sarcomes de poules entre eux et avec ceux des mammifères ; on peut donc s'attacher à élucider ce caractère parfois polyvalent de l'agent pathogène que nous allons d'ailleurs retrouver plus loin à propos des rapports de la sarcomatose et des leucémies.

Divers auteurs par exemple Pentimalli et surtout Gye écartent nettement ces proliférations des tissus divers et considèrent toujours les néoformations obtenues comme d'origine conjonctive pure. Gye et Purdy (page 99 de leur monographie) insistent même spécialement sur l'absence des transformations sarcomateuses dans les éléments conjonctifs voisins (postérieurement au stade de début). Selon eux les sarcomes des oiseaux se comporteraient d'une façon identique à ceux des mammifères. Les constatations faites par Peyron en particulier sur certaines greffes pectorales et sur la genèse directe des métastases ne permettent guère d'accepter cette conception schématique. Mais il est évident comme le remarque Peyron dans son précis (*loco cit.* livre I V)

qu'il faut être très circonspect dans l'interprétation de ces lésions réactionnelles de tissus divers provoquées par l'injection d'un filtrat sarcomateux. Elles ne peuvent pas ordinairement être mises sur le même plan que la prolifération spécifique et constante déterminée par exemple par le filtrat d'endothéliome de Murray ou d'ostéochondrome de Tytler (pour ce dernier des réserves spéciales ont été faites dans le livre II.)

3^o *Métastases.* Les métastases s'effectuent par voie sanguine mais, différence très importante avec les tumeurs des Mammifères, elle peuvent naître directement dans les organes par action directe du virus du sang circulant sur leur tissu conjonctif. En 1922, Peyron a mis en évidence ce fait qui avait échappé aux investigations antérieures, en particulier à Rous. Pentimalli (1924) distingue deux formes de métastases : a) métastases blanches apparaissant surtout dans les tumeurs à évolution lente : ici la virulence du sang est inconstante ; b) des métastases rouges dans les tumeurs à évolution rapide : ici le sang est toujours virulent. Il admet comme Rous dans les deux cas, l'embolie, mais dans le second il s'y ajouterait peut-être une prolifération des cellules conjonctives de l'organe. L'auteur est très hésitant sur ce point. Par exemple, à propos des petits nodules hémorrhagiques du foie constitués d'un amas de petites cellules rondes polymorphes, il note leur différence avec les cellules fusiformes de la greffe pectorale et reconnaît qu'on pourrait leur attribuer une origine endothélio-vasculaire locale ; toutefois, il considère finalement que ces variations morphologiques peuvent résulter simplement de phénomènes d'adaptation. *Selon Peyron, cette distinction des métastases rouges et blanches serait plutôt schématique. Il y a en réalité des formes de transition et la vérification du pouvoir pathogène du caillot sanguin, bien qu'intéressante, ne suffit pas pour pouvoir présumer de l'origine de la métastase.*

Dans les métastases du gésier et du myocarde, Peyron a pu

constater l'origine directe aux dépens des éléments musculaires. On retrouverait donc ici le même caractère myotrope du virus que dans certaines greffes pectorales. Sans vouloir exclure le rôle général de l'embolie cellulaire, il pense, en particulier dans les deux exemples précédents que son action peut se réduire parfois au transfert et à l'inoculation du virus (qui s'effectuent d'ailleurs le plus souvent par le sang lui-même, en dehors de toute embolie).

Tadenuma a étudié le mécanisme des métastases dans le sarcome japonais de Fushinami qui, en raison de son évolution relativement lente est plus favorable pour cette étude que les tumeurs étudiées par Rous, Pentimalli et Peyron. Il a choisi, l'aile pour la greffe, ce qui lui a permis (comme les bajoues, à Peyron), de réaliser facilement l'extirpation qui est impossible dans les greffes pectorales. Il souligne, l'action favorisante exercée sur les métastases par l'extirpation de la greffe ainsi que par la saignée. Elle s'expliquerait par la disparition des anticorps, brusque dans le premier cas, progressive dans le second. Les éléments néoplasiques étant dès lors moins exposés au phénomène de phagocytose auraient une résistance plus marquée. Il faut tenir compte aussi dans le premier cas de la prolongation de la vie obtenue par ablation du greffon. *Il est à noter que Tadenuma, comme Rous, n'a pas envisagé d'autre mécanisme que l'embolie.*

Hétérogreffes (1). La greffe sur les Mammifères ou les Vertébrés à sang froid est impossible. Toutefois, l'ushinami et ses élèves ont obtenu quelques résultats intéressants :

a) Greffe en zigzag. Le greffon transplanté peut garder longtemps, sinon la vitalité des cellules, du moins son pouvoir pathogène (virus) lorsqu'on le transfère à nouveau sur les oiseaux par exemple après deux semaines de séjour dans le tissu sous-cutané du cobaye et cinq semaines dans celui du crapaud.

b) La greffe du tissu pulmonaire provenant de cobayes,

rats, crapauds, porteurs d'un greffon, permet la reproduction de la tumeur. Par contre, les résultats sont négatifs avec la rate et le foie. Le poumon du crapaud donne un résultat positif 5 à 6 jours après la greffe, plus rarement à la deuxième semaine. Ces faits sont très importants en faveur de la notion d'un virus.

2) Le passage peut s'effectuer sur des oiseaux d'espèces différentes. On l'obtient chez le canard ; l'évolution y est même plus rapide, et l'hyperplasie splénique plus fréquente, toutefois, il faut noter l'absence de métastases qui pourrait justifier des réserves sur l'identité des deux processus. Néanmoins, le fait que la tumeur ayant atteint sa 40^e génération chez le canard pouvait être transférée à nouveau au coq ou à la poule, *restreint considérablement la valeur de cette dernière objection.*

Récemment (1931) Gye ayant reçu de Fushinami un extrait desséché de la tumeur de canard a obtenu facilement son passage sur le poulet et vice versa. Gye a fait d'autre part une série d'expériences intéressantes l'amenant à conclure, contrairement à Fushinami, qu'il ne s'agit pas de greffe proprement dite mais d'une *prolifération directe des cellules de l'hôte d'espèce différente sous l'influence* du virus. Après filtrat sur un mélange de pulpe de papier et de sable d'un greffon de poulet dont il a injecté 1 cc. à de jeunes canards il reproduit la tumeur chez ce dernier, mais avec de grandes variations suivant l'âge des animaux et suivant leur race. En mélangeant au filtrat de tumeur de canard destiné à être injecté à de jeunes canards du sérum de chèvres préparées par des injections répétées d'un filtrat de tumeur de poulet, l'agent pathogène se trouve neutralisé et le sarcome ne se reproduit pas. On ne s'expliquerait guère, en effet, comment cet anti-sérum obtenu chez la chèvre par des injections de filtrat de poulet, *pourrait tuer les éléments néoplasiques du canard* qui n'ont pas servi à le préparer.



FIGURE 39. — Empruntée au mémoire de De Ligneris (*Am. Journ. of. Cancer* 1932). Essai de greffe hétérogène du sarcome de Rous sur le dindon. En haut tumeur développée dans le muscle pectoral mais qui est en voie de régression et de nécrose. Au-dessous foie criblé de nodules métastatiques souvent hémorragique, expliquant la présence du sang dans le péritoine. En fait la greffe hétérogène n'est pas démontrée dans les cas de cet ordre en raison de la régression habituelle de la tumeur greffée et en dépit du développement de nodules métastatiques.

Le transfert habituel ne s'effectue donc pas par greffe mais par inoculation suivie de nouvelle tumeur ; et dans l'expérience précédente c'est *l'agent pathogène qui se trouve neutralisé*. Gye note que les canards meurent sans ulcération ni métastases et plus rapidement que les poulets, ces derniers ayant une survie plus longue, montrent une tumeur plus volumineuse. L'année suivante (1932) de Ligneris apporte les résultats de tentatives d'hétéro-greffe sur la pintade et le dindon. Il n'a pas obtenu le succès des auteurs précédents sur le canard et a dû recourir à la méthode des greffes en zig-zag (retour temporaire du greffon sur le poulet) pour maintenir la greffe pendant plusieurs générations. D'ailleurs, ces greffons hétérologues après avoir atteint parfois un volume considérable présentaient une régression constante plus ou moins rapide contrastant parfois avec une généralisation viscérale très marquée. A noter, d'ailleurs, que de Ligneris a complètement échoué dans ses essais d'hétérogreffe sur le canard et l'oie.

Plus récemment (*Brit. Journ. of Exp. Pathology*, Février 1933), la question de la réalité et du mécanisme de l'hétérogreffe a été reprise dans une importante étude de Purdy, collaborateur de Gye qui a comparé, les deux souches américaine (Rous type I) et japonaise. Il souligne que la tumeur I de Rous ne peut être transmise qu'à des canetons et qu'on échoue sur des canards adultes tandis qu'avec la souche japonaise on réussit dans les deux cas. D'autre part, chez le poulet les deux souches peuvent se reproduire par filtrat, tandis que chez le canard le filtrat de la tumeur japonaise est seul positif, la tumeur de Rous ne se reproduisant que par greffe. Pour élucider le mécanisme de la résistance, Purdy a fait une expérimentation élégante : l'injection préalable aux canetons de pulpe d'embryons de poulet les immunise contre la greffe de la tumeur japonaise, mais pas contre son filtrat qui donne au contraire un résultat positif. Il s'agit donc d'une résistance d'ordre purement

cellulaire comme on le savait déjà pour les tumeurs de mammifères (antixénisme cellulaire).

En résumé, la tumeur de Rous ne peut être transmise au canard adulte, mais seulement au caneton, et dans ce dernier cas on démontre qu'il s'agit d'une greffe vraie puisqu'elle peut être empêchée par l'injection de pulpe embryonnaire de poulet et que l'injection d'un filtrat reste toujours négative. Par contre ; pour la tumeur japonaise, la transmission du poulet au canard réalisée depuis longtemps se trouve confirmée ; les éléments néoformes auraient (selon Purdy et Gye, nouvelle opinion) une double origine ; à la greffe (seule envisagée par Fushinami) s'ajouterait la transformation sarcomateuse des cellules conjonctives du canard qui sont sensibles à son agent (mais pas à celui de la tumeur de Rous). En somme, la greffe pure de la tumeur de Rous sur le caneton rappelle le développement temporaire du sarcome de souris dans les membranes de l'œuf de poulet. Il s'agit dans les 2 cas d'une absence ou d'une *insuffisance des réactions d'antixénisme cellulaire* qui sont au contraire bien établies et impossibles à briser chez l'adulte.

Dans une nouvelle série de recherches, Gye et Purdy ont utilisé les données de la sérologie, que nous envisagerons plus loin spécialement, dans leur technique ; le sérum préparé simplement par des injections d'extrait de tissus embryonnaires exerce néanmoins une action neutralisante sur l'agent pathogène. Dans ses premières études Gye avait utilisé le sérum des chèvres préparées par des injections de tissus embryonnaires de poulets ; il neutralise un filtrat pathogène des tumeurs de Rous, de même le filtrat du sarcome japonais est inactivé par un sérum anti-canard de chèvre alors que le sérum anti-poulet n'exerce ici, aucun effet, d'où la conclusion que les effets du sérum peuvent *permettre de déterminer l'origine de cellules de la tumeur étudiée*. Au contraire, le diagnostic sérologique ne peut plus s'exercer

lorsque les cellules de la tumeur utilisée et celle de l'animal-hôte appartiennent à la même espèce.

Dans cette seconde série d'expériences Gye et Purdy (*British J. of. exp. Pathology.*, août 33, 2 mémoires) ont pratiqué une greffe de la tumeur japonaise provenant du poulet, à 2 canards de 3 mois dans les muscles de la cuisse. 7 jours après, les 2 animaux sacrifiés montrent une tumeur assez volumineuse avec laquelle on fait une émulsion ; simplement filtrée sur sable ; on prépare ensuite dans des tubes des mélanges comprenant : filtrat, sérum de chèvre et complément (sérum normal de cobaye) le sérum de chèvre était suivant les cas : anti-poulet et anti-canard ; les tubes sont laissés à l'étuve à 37° pendant une demi-heure, pour permettre l'action du sérum de chèvre ; on fait ensuite des injections à des poulets pour vérifier dans quelles mesures le sérum immunisant réduisait l'activité du filtrat auquel il était mélangé. L'action du sérum anti-poulet s'est montrée nulle, alors que celle du sérum anti-canard a neutralisé l'extrait (pas d'ailleurs d'une façon complète). Purdy en conclut que des greffons de canard de 3 mois qui furent extirpés après une semaine et utilisés, étaient exclusivement constitués par les cellules du canard-hôte et non par celles du greffon de poulet utilisé pour les produire ; *en effet le sérum anti-poulet n'exerçait aucune action immunisante ou cytolytique.*

EXPÉRIENCES D'ANDREWES SUR LES HÉTÉRO-GREFFES : Poulet-Faisan

De Ligneris avait obtenu, comme on l'a vu plus haut, la transmission du sarcome de Rous sur les dindons et les pintades, mais en réalité malgré le développement parfois considérable des métastases, les tumeurs pectorales obtenues entraient toujours en régression, et le retour temporaire

sur le poulet (zig-zag) était nécessaire pour maintenir la greffe.

Andrewes partant du fait, que le faisan est une espèce plus rapprochée, que les deux précédentes, puisqu'il donne des hybrides, a pensé qu'il permettrait d'obtenir des résultats plus favorables. Il a successivement tenté la transmission des souches suivantes :

1) *a*) tumeur de Rous ; *b*) tumeur japonaise ; *c*) sarcome RF 4 (Rhodes farm).

Ici, résultats généraux comparables ; tumeurs à développement progressif mais inconstant qui entraîne sans doute la mort dans de nombreux cas, avec métastases pulmonaires mais qui en réalité exigent comme dans les expériences de de Ligneris, un retour régulier sur le poulet (zig-zag) pour être maintenues sur les faisans ; sur ces derniers, jamais plus de deux passages consécutifs n'ont pu être obtenus.

2) Il ne s'agit donc pas de véritables greffes néoplasiques. Les résultats ont été beaucoup moins favorables avec d'autres souches : *a*) Endothéliome de Murray (échec complet des greffes et du filtrat) ; *e*) Sarcome B 51 de Baker ; *f*) Fibro-sarcome RF 11, *id.*, échec complet.

De nouvelles recherches furent entreprises par Andrewes pendant l'année suivante (1932) (Voir *J. of. Pathology.*, juillet 33). Dans cette série l'immunité fut plus difficile à obtenir, *les animaux prirent plus facilement les souches précédentes* et l'auteur se demande si cette modification ne serait pas dûe simplement à leur état général bien meilleur que dans les premières séries ; peut-être aussi faut-il tenir compte de l'augmentation de la dose utilisée. Ainsi, la tumeur 1 de Rous put être définitivement transplantée sur le faisan pendant 4 générations successives et on aurait pu continuer si les animaux disponibles n'avaient fait défaut (Toutefois ces 4 générations ont été reproduites par greffes seules, les filtrats n'ont pas été utilisés). *Idem* pour le sarcome japonais ; greffe positive (mais avec des réserves

en raison du ralentissement et de l'allure chronique de la lésion obtenue : 6 mois, 7 mois 1/2, 9 mois, etc.). Pour l'endothéliome de Murray les greffes furent obtenues, mais sans qu'on puisse les fixer sur le faisán ; *id.* pour RF 4, enfin pour BS 1, greffe positive mais évolution lente avec parfois régression. En somme, il semble bien que la tumeur de Rous puisse être acclimatée sur le faisán d'une façon définitive ou en tous cas plus nette que sur le dindon et la pintade. *L'auteur ne précise pas s'il s'agit d'une greffe simple ou d'une transformation sarcomateuse des cellules de faisán.* On retrouvera plus loin les applications importantes de ces hétérogreffes sur faisán, même négatives, aux études sérologiques. L'immunité des animaux résistants ou dont la tumeur a regressé, doit alors être renforcée par des injections consécutives si l'on veut obtenir des sérums à action neutralisante.

En résumé les recherches japonaises initiales et les études de vérification qu'elles ont provoquées, montrent jusqu'ici que le processus de la transmission sur des espèces différentes, ne se retrouve pas avec toutes les souches de sarcome de poules ; la tumeur de Rous ne peut être transplantée sur le canard adulte ; on obtient seulement sur le caneton un passage temporaire par greffe, de même ordre que celui du sarcome de souris dans les membranes de l'œuf de poulet ; même échec sur le dindon et la pintade ; seul le faisán donne des succès. Par contre le sarcome japonais peut être transplanté indéfiniment sur le canard et être ramené à volonté sur le poulet. Ici les études de Gye et Purdy montrent qu'à la greffe, seule envisagée par Fushinami s'ajoute une transformation des cellules du canard.

Tel est le bilan actuel de la question. Il est déjà important pour la comparaison, le rapprochement à établir avec l'hétérogreffe des tumeurs des mammifères. Nous renvoyons pour cette dernière question à l'étude de Kerguntul (1) (*Mono-*

(1) Signalons à la page 21 de Kerguntul (au milieu) une erreur typographique, ayant malheureusement échappé à la correction, et, qui rend incompréhensible

graphie n° 15 du laboratoire Peyron, Le François, éditeur, 1933) qui, après une critique serrée des cas donnés comme positifs, en retient provisoirement un seul, celui de Putnocky : épithéliome de souris greffé au rat. Le cas de Troïsier, mélanome humain de la choroïde publié comme greffé sur le chimpanzé, représente en réalité un simple cas de résorption lente et prolongée du greffon. M. Peyron qui a examiné les préparations estime qu'il n'y a aucun doute sur ce point ; ni histologiquement, ni biologiquement, le chimpanzé porteur n'était atteint de cancer. En somme, même chez les oiseaux où elle fut envisagée par les auteurs japonais, l'hétéro-greffe reste un processus discutable ou limité.

● RAYONS X ET RADIUM

Les premières études thérapeutiques sur la greffe pectorale ont donné un résultat négatif en raison de sa délimitation difficile, de son évolution rapide des désordres anatomiques considérables (hémorragies, cavités nécrotiques) qu'elle entraîne et des phénomènes d'intoxications liés à la résorption massive provoquée par les rayons.

Aussi les premières tentatives (Llambias) n'ont pas abouti à la stérilisation. C'est en utilisant au contraire, les bajoues que Peyron a obtenu pour la première fois une *stérilisation ou guérison définitive* (dans 1/5 cas). Ici la tumeur greffée évolue plus lentement et reste localisée, de sorte que l'observation est aisée. On peut facilement suivre jour par jour sa régression ou son accroissement et si l'on veut suivre histologiquement les stades du processus l'extirpation est facile. En utilisant des aiguilles chargées d'émanation (radon) il a fait 20 séries d'expériences traitant deux poules à chaque fois.

le passage suivant qui doit être rétabli comme suit : chez le poulet, les deux tumeurs peuvent se reproduire par filtrat, tandis que chez le canard le filtrat de la tumeur japonaise est seul positif, la tumeur de Rous ne se reproduisant que par greffe (caneton).

Les tumeurs dataient de 8 à 15 jours. En effet l'évolution est plus ou moins rapide suivant les animaux, la saison et l'état d'activité de la souche. Lorsque la tumeur atteignait le volume d'une noisette ou d'une noix, elle était transpercée au moyen d'une aiguille qu'on fixait à un fil de soie stérile. L'aiguille était laissée en place 4 à 8 jours, la dose totale de radon absorbée était notée dans chaque cas sur des tableaux habituels permettant de fixer sa diminution progressive quotidienne.

Comme résultat on obtenait parfois dans les jours suivants une augmentation de la tumeur. Cette poussée assez brusque a coïncidé dans 1/6 des cas avec une généralisation viscérale. Dans la semaine suivante la tumeur présentait une diminution de volume correspondant à la résorption des éléments cellulaires atteints de nécrose. Sur la moitié des animaux l'affaissement de la tumeur s'est poursuivie durant deux à 6 semaines au bout desquelles l'évolution était variable. Dans la moitié des cas de ce groupe la mort est survenue après un amaigrissement plus ou moins rapide déterminé par la résorption toxique. Dans la seconde moitié de ce groupe la survie a dépassé le 4^e mois, ce sont les cas correspondant aux séries les plus récentes pour lesquels la technique fut modifiée. On utilisait jusqu'alors des doses inférieures à 1,5 millicuries et réparties sur 4 jours. On passe ensuite à des doses supérieures allant jusqu'à 4 millicuries et réparties sur 5 à 9 jours en employant des aiguilles de 0,3 au lieu de 0 mm. 4. Dans cette nouvelle technique on augmentait légèrement la dose initiale et on diminuait fortement l'intensité du rayonnement. Les résultats obtenus ont été bien meilleurs et la plupart des survies prolongées.

Résultats éloignés. Sur 20 animaux, résorption complète dans 15 cas, 4 survies de plus d'un an dont deux ont dépassé 13 mois, 11 survies de plus de trois mois, 6 de plus de 6 mois. Dans un cas de mort après guérison apparente l'animal présentait des métastases (7 mois après). Sur les 15 cas avec

résorption complète, une seule récurrence : poule morte 5 mois après le début du traitement, récurrence petite et de marche très lente : à l'autopsie métastases dans les poumons, le foie, le cœur. Ainsi se trouve établie la possibilité envisagée par Rous (1913) dès le début, de dissocier par les rayons la cellule néoplasique et l'agent pathogène. Rous avait constaté que le tissu néoplasique frais en extrait desséché ou en filtrat gardait son activité après exposition aux rayons X ou ultraviolets. Ces derniers sont donc inefficaces sur l'agent, bien qu'ils détruisent l'élément cellulaire. Cette inefficacité des rayons sur l'agent a été confirmée par Pentimalli, Lacassagne, Levaditi, Galloway, etc. Peyron a pu la vérifier pour le radium. Un filtrat dans lequel on laisse pendant deux trois jours une aiguille radifère reste pathogène. Or, par contraste avec cette résistance *in vitro* de l'agent pathogène, Peyron a constaté que la greffe sarcomateuse en place est arrêtée par des doses relativement faibles. Comme on le savait déjà chez les Mammifères, Lacassagne, Levaditi et Galloway, après rayons X ont de résultats médiocres sur les bajoues (réaction intense des muqueuses digestives) et meilleurs sur les greffes faites aux membres inférieurs (survie accrue de 25 à 60 jours, jusqu'à 10 mois et demi pour un animal), mais dans l'ensemble leurs résultats sont moins favorables que ceux de Peyron à l'aide du radium.

LIVRE V

DONNÉES RÉCENTES DE LA PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

Dans ces trois dernières années, divers auteurs ont fait des observations importantes sur les trois points suivants dont l'intérêt pour le problème pathologique en est considérable.

A. Production expérimentale chez la poule à l'aide du goudron de sarcomes susceptibles d'être reproduits par injection de filtrat.

B. Rapports étiologiques des leucémies de la poule et de la sarcomatose spontanée ; transformation éventuelle ou liens réciproques de leurs agents pathogènes respectifs.

C. Préparation chez divers Oiseaux et Mammifères de sérums doués de propriétés immunisantes et pouvant empêcher la greffe ou l'inoculation de la tumeur — si on les mélange à l'émulsion ou au filtrat.

Nous allons les envisager successivement et discuter les déductions que l'on peut en tirer.

A) PRODUCTION EXPÉRIMENTALE DES SARCOMES A L'AIDE DE GOUDRON

Les premiers résultats ont été obtenus à l'Institut Rockefeller dans les laboratoires de Carrel et de Murphy. Murphy et Landsteiner (1925) après injection d'un mélange de goudron et de pulpe embryonnaire virent apparaître deux tumeurs

sur 19 animaux traités, l'une d'elles, montrant les caractères histologiques et biologiques de la malignité, pût être preffée pendant 11 générations (Sturm et Murphy, 1928). Les greffes s'accompagnaient de métastases mais *la reproduction par filtrat ne put être obtenue*. Leitch (1930) après injection de pulpe embryonnaire, et consécutivement de goudron à plusieurs reprises, à 4 animaux, obtint un sarcome avec métastases hépatiques et pulmonaires mais la tumeur greffée ne donna qu'un passage. Choldin (1927) utilisa des substances variables, goudron pur, solution éthérée ou huileuse à la fois en badigeonnage ou injections sous-cutanées. Il obtint ainsi quelques hyperplasies épithéliales et un sarcome avec un passage seulement. Maisin et Dupuis s'attachant surtout à produire des embryomes à l'aide de pulpe embryonnaire mélangée à des substances diverses, signalent des résultats négatifs après mélange à la pulpe d'indol ou d'acide arsénieux. Le goudron suivi d'injection d'ionium leur a donné une croissance beaucoup plus marquée. Un des animaux de cette série offrait une tumeur de type lymphoblastique (réserves sur sa nature ainsi que d'une façon générale sur les soi-disant embryomes expérimentaux ainsi obtenus).

Peacock a repris la question en utilisant suivant les cas du goudron, ou du mélange de dibenzanthracène et de lard, ce dernier a été utilisé initialement par Burrows (le dibenzanthracène est incorporé à du lard en fusion ; le mélange devenu solide après refroidissement est légèrement réchauffé au moment de s'en servir et se transforme en masse molle injectable).

Une première série d'animaux (73) ayant reçu du goudron en émulsion a donné des résultats négatifs. Dans une deuxième série (31 animaux) ayant reçu du goudron pur, 21 ont présenté au bout d'une période variable des tumeurs dont 13 ont été vérifiées histologiquement (8 sarcomes et 5 fibromes) 3 sarcomes avaient des métastases ; dans deux cas l'autogreffe fut positive. La troisième

série (dibenzanthracène lard) a reçu dans le pectoral droit le mélange dibenzanthracène lard et du lard seulement dans le pectoral gauche. 10 ont présenté des sarcomes, 7 à droite et 3 bilatéraux, 5 de ces animaux sont morts avec des métastases étendues : autogreffe dans 3 cas. La greffe a été positive pour un sarcome du goudron jusqu'à la sixième génération.

Histologiquement, ces tumeurs montrent toutes les formes intermédiaires entre le fibrome et le fibro-sarcome, exceptionnellement, un aspect myxoïde (très net sur les microphotos accompagnant le mémoire). Peacock figure d'autre part des métastases dans le cœur dont la structure serait intéressante à comparer avec celle des sarcomes infectieux, le plus souvent développées sur place.

En somme les tumeurs obtenues et celles greffées ont donné des métastases viscérales en particulier pulmonaires analogues à celles des sarcomes spontanés et greffés mais d'une façon générale toutefois *l'évolution a été beaucoup plus lente et la greffe plus difficile que pour ces dernières.*

Plus récemment, Mac Intosh (*Brit. J. of Exp. Pathol.*, déc. 33) a également obtenu la reproduction par filtrat, il a utilisé plusieurs séries d'animaux, dont certains avaient été immunisés entre le sarcome de Rous. Tous les animaux ont reçu dans le pectoral alternativement des deux côtés une injection de goudron dans du lard. 13 sur 21 ont présenté des tumeurs de type variable soit dans la région pectorale *soit en d'autres points* (fait important à noter). Dispositions histologiques des plus polymorphes parfois apparence de lésions leucémiques. 4 de ces tumeurs ont pu être greffées.

Tumeur 1. Évolution lente. Aspect sarcomateux, éléments fibroblastiques très allongés.

Tumeur 2. Sarcome polymorphe avec zones myxoïdes analogues à la tumeur 1 de Rous.

Tumeur 3 : Structure angiomateuse avec infiltration d'éléments éosinophiles.

L'auteur reconnaît et souligne même que ce polymorphisme rappelle celui des néoformations conjonctives obser-

vées dans la transmission des leucémies. Il conclue en envisageant trois hypothèses pour interpréter les lésions obtenues.

a) Action irritative ou proliférante du goudron sur les cellules conjonctives jeunes qui permettrait à un virus sarcomateux resté à l'état saprophyte, ou à un virus leucémique, d'entrer en jeu.

b) Virus univoque déterminant suivant les cas des néoformations diverses :

c) On pourrait enfin admettre suivant l'hypothèse ancienne de Gye une substance spécifique provenant des tissus lésés et qui s'associe au virus.

En somme il est intéressant de noter que le biologiste du Middlesex Hospital (qui connaît bien l'intérêt de la question des virus restés à l'état latent ou saprophyte) paraît vouloir leur réserver un rôle éventuel et ne conclut pas (contrairement à ce qu'on pourrait supposer) à la genèse du facteur pathogène filtrant aux dépens du tissu sarcomateux lui-même.

B) NOTIONS APPORTÉES PAR L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES LEUCÉMIES

1^o Rappel de quelques notions relatives aux hyperplasies lymphoïdes et myéloïdes chez la poule.

L'anatomie pathologique a mis en évidence depuis longtemps la fréquence de ces lésions et l'existence de formes de transition avec les cas accompagnés de leucémie.

Parmi ces études, signalons celles d'Ehrenreich (1907), de Pentimalli (1915) de Joest et Ernesti, de Beatti (1916) de Kaupp (1916) de McGowan (1916) de Reitsma (importante monographie, Thèse vétérinaire Utrecht 1929) de Battaglia et Leinati (1929) et de Matthews et Walkey (1929) ces derniers ont étudié à l'École Vétérinaire de l'Université Purdue à Indiana, un nombre considérable de cas qui dépassent 400. Sur ce nombre 178 du type myéloïde et 71 du type lymphoïde ont été vérifiés histologiquement. D'autre

part les tumeurs de la bourse de Fabricius qui représentent parfois une simple localisation des lésions précédentes ont fait l'objet d'études spéciales, en particulier de Maltke et de Teutschländer.

On peut, schématiquement, opposer l'une à l'autre les deux variétés lymphoïde et myéloïde. Leurs principaux caractères sont les suivantes :

A. *Variété lymphoïde.* — Frappe généralement des animaux jeunes, âgés. On note souvent de petits foyers endémiques localisés à des élevages (prédisposition héréditaire). Les animaux frappés maigrissent, perdent l'appétit, la peau des parties découvertes

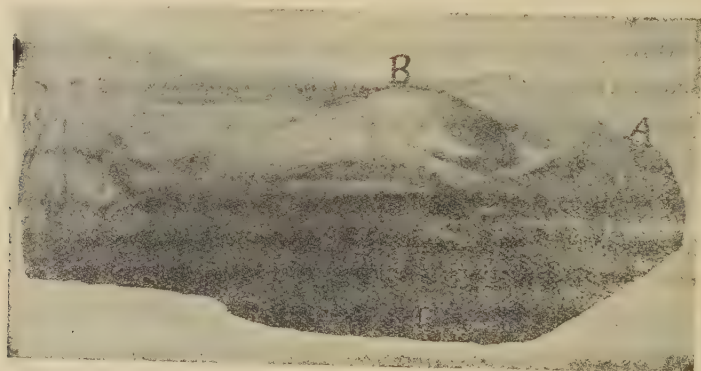


FIGURE 40. (empruntée à l'article de Mathews-Archives of Pathology, mars 1929). — Montre sur le cartilage xyphoïde deux localisations osseuses (A et B) de leucémie myéloïde (leucochlorome dans la nomenclature de l'auteur).

prend une coloration sub-ictérique. A l'autopsie, œdème sous-cutané parfois gélatiniforme, lésions viscérales de deux variétés, l'une diffuse intéressant surtout l'ovaire, le foie (énorme hypertrophie, parfois 1/10 du poids du corps) le rein, l'intestin, le cœur et les poumons. L'autre nodulaire. Ici les nodules nettement délimités modifient l'apparence des organes, ils sont plus résistants à la coupe et pourraient laisser croire, à tort, à une tumeur conjonctive pure.

Dispositions histologiques dans les deux variétés. On peut observer trois types cellulaires généralement associés, le plus fréquent superposable aux lymphocytes, un second plus volumineux rappelant les lymphoblastes, le troisième à gros noyaux ordinairement

excentriques et à cytoplasme plutôt acidophile. Matthews et Walkey insistent sur les formes de transition entre les variétés aleucémiques et leucémiques aiguë ou chronique. Selon eux l'affection doit être distinguée de la neuro-lymphomatose paralysante des volailles dont elle se rapprocherait seulement par la présence de petits éléments cellulaires lymphoblastiques. Cette paralysie aiguë très contagieuse parfois transmise par l'œuf, de la mère au poulet, offre des recrudescences de type nettement épidémique spécialement étudiées aux États-Unis, Dunn et Cohn. Par opposition les tumeurs lymphomateuses vraies ont une fréquence relativement fixe, pas de contagion et n'infiltrent qu'exceptionnellement le système nerveux. Toutefois, les auteurs américains reconnaissent qu'un même animal peut être porteur des deux lésions.

B. *Variété myéloïde*. — Son étude fut ouverte par le mémoire fondamental d'Ellermann et Bang envisageant la reproduction par un virus filtrant probable. Ces auteurs, de même que Schmeisser soutinrent l'équivalence étiologique avec la variété précédente (réaction myéloïde après injection de fragments de tumeur de type lymphoïde et vice versa). Au contraire Matthews, d'après l'étude de 37 cas maintient la distinction.

Quoi qu'il en soit, l'affection frappe les animaux avant l'âge d'un an, de préférence de novembre à janvier, à l'exclusion presque complète des autres mois. Mêmes foyers endémiques localisés et prédisposition héréditaire, symptômes cliniques plus légers, atténués et transitoires, durée habituelle d'une semaine, diarrhée terminale dans les cas graves, parfois contracture liée à la myélite transverse, amaigrissement rare et moins marqué, hypertrophie hépatique moins marquée ; au contraire prédominance des localisations osseuses avec des fractures consécutives, nodules blanchâtres plutôt que gris, souvent tuméfaction bilatérale du bréchet. Au niveau des côtes nodules irréguliers bosselant le périoste (fig. 40) d'une couleur blanc crayeux caractéristique. Dans les corps vertébraux (fig. 41) tissu osseux raréfié, nodules néoplasiques à prolongements d'où fractures multiples avec compression médullaire. Lésions rénales plutôt rares. Histologiquement, éléments de type myéloïde rappelant les myélocytes mûres. Ces grosses cellules diffèrent nettement des éléments lymphocytaires et la leucémie est

ici beaucoup plus fréquente que dans le type lymphoïde. Si on compare ces dispositions avec celles des myélomes des mammifères et en particulier du chlorome, on note comme différences l'absence constante de la coloration verte caractéristique et comme caractère commun la localisation avec raréfaction osseuse sur le sternum,



FIGURE 41. — Autre cas du même type. Vue postérieure du squelette après ablation des masses musculaires dorso-lombaires. On voit en A une série de nodules sous-périostiques sur le bord des côtes et en B une masse néoplasique plus étendue développée sur la face antérieure des corps vertébraux et refoulant l'ovaire dans l'abdomen.

les côtes, les vertèbres, l'hyperplasie de la moelle osseuse et de la rate.

La distinction de ces deux variétés lymphoïde et myéloïde contestée par divers des auteurs est soutenue par Matthews (qui note en particulier que la variété lymphoïde apparaît à tous les âges) mais il reconnaît qu'elles peuvent coexister ou

se succéder. Et il cite en particulier un coq qui présentait dans le foie les deux variétés de lésions, distinctes ou combinées suivant les points. Dans les viscères (gésier, ovaire, poumon et rein), les lésions étaient exclusivement lymphoïdes.

Tels sont, surtout d'après Matthews et Walkey les caractères anatomo-pathologiques. Mais des données hématologiques et expérimentales sont venues préciser les caractères distinctifs et les liens réciproques des diverses variétés. La classification de ces états leucémiques peut être envisagée comme suit. Ellermann reconnaissait trois formes : *a) forme lymphoïde intra-vasculaire*, appelée érythroblastique dans les études récentes d'Oberling et Guérin. Elle est tantôt pure, tantôt combinée avec une réaction myéloïde ou hémocytoblastique.

b) Forme myéloïde. Les discordances sur la fréquence tiennent à ce qu'elle est bien moins délimitée. Oberling souligne que chez l'homme la variété myéloïde absolument pure n'existe pas et qu'on retrouve toujours des éléments jeunes de la lignée érythroblastique.

c) Forme lymphoïde proprement dite (appelée extravasculaire par Ellermann). Ses infiltrations nodulaires viscérales rappelant celles de certaines lymphadénies aleucémiques humaines. La plupart des auteurs en font une forme distincte des deux précédentes, en particulier d'après le fait qu'elle n'est pas transmissible, Oberling et Guérin ne l'ont presque jamais vu apparaître dans leurs transmissions de leucémie érythroblastique. Toutefois Furth vient d'en obtenir la transmission. Et dans cette souche ont précisément apparu certains sarcomes indiqués plus loin. Cet auteur admet ici un virus spécial tandis qu'Oberling envisagerait plutôt une variation du même virus.

d) Formes anémiques. Tantôt pures, tantôt associées. L'étude minutieuse d'Engelbrecht-Holm aboutit à une con-

ception uniciste, mais Oberling envisagerait plutôt un virus distinct de celui de l'érythroblastose.

Mode de transmission.

Procédés variables. Injection intra-veineuse de sang ou de liquide ascitique ; greffe sous-cutanée ou pectorale d'émulsion ou de fragments d'organes, injection de filtrat. Aux échecs de début, d'ordre plutôt technique que biologique, ont succédé de nombreux succès. Furth, pour empêcher l'obstruction du filtre, emploie du plasma centrifugé. Il observe le passage à travers des membranes de collodion à 1,5 % et un arrêt avec les membranes à 3 %. Il en déduit que l'agent a un volume plus petit que celui de la pleuropneumonie des bovidés et voisin de celui de bactériophage.

Influence des divers facteurs.

L'agent montre une grande résistance au froid (jusqu'à deux mois à la glacière) ; à la chaleur (inactivation en 1/2 heure à 56°). A la dessiccation (l'extrait desséché est actif, mais l'évolution est plus lente) ; à la glycérine (jusqu'à 3 mois environ). D'une façon générale la reproduction est facile et rapide chez les animaux jeunes, la durée d'évolution variable (3 à 4 semaines en moyenne). Guérison fréquente. Les animaux réfractaires ne sont pas forcément immunisés, de sorte qu'une nouvelle inoculation peut être positive. Divers faits tendraient à montrer qu'il existe, comme dans les sarcomes de poule, une double résistance : l'une contre l'agent, l'autre contre la greffe des cellules leucémiques. Toutefois cette dernière d'après Furth est impossible à démontrer (*Proc. Soc. exp. Biol.*, 29, 1236, 1932.)

Ces lésions leucémiques ainsi définies sont d'après la plupart des expérimentateurs et pathologistes, homologues de celles observées chez les mammifères et l'homme. L'étude récente de Walbach souligne que, chez la poule comme chez l'homme, on peut avoir deux variétés dont l'une est beaucoup plus fréquente (l'érythroblastique chez la poule, la myéloïde chez l'homme, la lymphoïde chez les bovidés). Il indique également la possibilité d'une transformation spon-

tanée ou expérimentale d'un type dans un autre. Il souligne d'autre part l'impossibilité d'obtenir une immunisation active ou passive, les effets thérapeutiques nuls par les rayons X et au contraire marqués avec le thorium X (Comme l'indique Cavers, il faut faire des réserves sur ce dernier point, du moins chez l'homme).

Ces lésions leucémiques dont nous venons de résumer succinctement les caractères nous intéressent surtout par leurs liens avec les sarcomes proprement dits et les tumeurs en général : l'apparition de sarcomes ou d'autres tumeurs au cours de passages de souches leucémiques et vice versa.

Voici d'abord quelques observations anciennes : *Pentimalli*. Chez une poule morte 21 jours après la greffe de chondrosarcome de Titler, nodules myéloïdes multiples dans la moelle des os et les viscères.

Schmeisser (1915). Coexistence d'une tumeur de la face chez un animal avec leucémie spontanée.

Andersen et Bang. Tumeur ovarienne du volume d'une mandarine de type histologique endothélial chez une poule leucémique. Mais les cas les plus nombreux et les plus probants sont les suivants :

Oberling : article dans *Paris. Med.*, 17 mars 1934.

« Dans un premier cas, une poule inoculée dans le muscle pectoral avec du sarcome de Rous succomba 5 mois plus tard présentant à l'autopsie une tumeur mésentérique et l'image typique d'une leucémie avec splénohépatomégalie. Cette tumeur mésentérique fut greffée dans le muscle pectoral de deux poulets qui moururent quatre mois plus tard, l'un avec une tumeur kystique du rein, l'autre sans tumeur apparente, mais en examinant le sang ont fut frappé par une abondance de cellules jeunes donnant absolument l'impression d'un processus leucémique. Chez ce dernier animal le greffon tumoral avait été enlevé au cinquantième jour, inoculé de nouveau à deux poulets dont l'un succomba deux ans plus tard à une leucémie de type lymphoïde.

Dans une seconde série, une poule succomba à une sarcomatose

viscérale du type Rous, apparue spontanément. On greffe une poule qui meurt deux mois après avec des nodules fibrosarcomateux du muscle pectoral, un kyste du rein gauche et une tumeur à type blastème rénal du côté droit.

Cette tumeur rénale fut greffée à trois coqs dont un succombait cinq mois plus tard à une leucémie.

Dans une dernière série il s'agissait d'une poule qui fut inoculée, avec un filtrat de l'endothéliome de Murray-Begg et qui mourait 9 mois plus tard avec un épithélioma hépatique.

Cette tumeur fut inoculée à 2 poulets, dont l'un succomba 6 mois plus tard avec un myélome rétro-rénal et une leucémie érythroblastique.

Mais la simple coexistence des deux lésions ne saurait pas suffire pour établir l'identité de leur agent pathogène, car ainsi que le reconnaît Oberling, certains animaux peuvent être porteurs du virus de la leucémie sans présenter de symptômes nets.

Ils peuvent développer d'une façon indépendante un sarcome « en inoculant alors cette tumeur, on greffe non seulement des cellules cancéreuses, mais avec le sang contenu dans le greffon on transmet également le virus leucémique. Si, dans la suite, la greffe tumorale reste négative alors que le virus leucémique déploie son activité, on verra un processus leucémique succéder à la greffe d'une tumeur maligne sans que les deux processus soient forcément liés l'un à l'autre ». Oberling et Guérin ont donc essayé de réaliser des conditions expérimentales plus favorables permettant au virus leucémique d'agir non seulement sur les tissus mis sur le tissu conjonctif. Le blocage des cellules réticulo-endothéliales n'a pas modifié sensiblement le processus leucémique. Il en a été de même des injections de pulpe embryonnaire de poulet ou de terre d'infusoires qui avaient été préparées pour modifier l'évolution du processus en drainant le virus vers les cellules jeunes embryonnaires ou inflammatoires. L'exaltation de la virulence par une série de passages sur de jeunes poulets n'a pas davantage entraîné de déviations. Par contre, l'atténuation du virus par un séjour plus ou moins prolongé dans la glacière ou dans la glycérine a permis des modifications intéressantes.

On a observé une évolution plus lente des processus : apparition dans le sang de formes cellulaires jeunes ou hémocytoblastes résultant de la transformation des cellules réticulaires fixes, apparition de foyers réticulo-histiocytaires dans les organes (foie, rate, rein, corps thyroïde, etc.), mais les résultats les plus intéressants ont été obtenus après l'injection intra-musculaire de sang et de moelle osseuse conservés à la glycérine et à la glacière pendant une durée variable de 6 à 150 jours. Ici les manifestations leucémiques ont été atténuées ou passagères, mais on a obtenu dans les muscles pectoraux au point d'incubation, 14 tumeurs dont trois représentaient des granulomes et 11 des sarcomes fusocellulaires purs ou myxoïdes.

En outre, chez deux animaux des tumeurs épithéliales de type spinocellulaire se sont développées l'une au contact du sarcome, l'autre aux dépens d'un kyste épidermique probablement traumatique. « La genèse de ces tumeurs épithéliomateuses est très probablement liée à l'action du même virus ; l'hypothèse d'une existence fortuite d'un épithélioma malpighien est en effet très peu vraisemblable puisque ces tumeurs sont d'une rareté exceptionnelle chez la poule et qu'elles se sont développées ici au contact direct de la masse sarcomateuse. C'est donc pour la première fois, à notre connaissance, que la genèse de tumeurs épithéliales chez la poule se montre en rapport évident avec l'action du virus ».

A noter l'apparition beaucoup plus rapide du granulome (de 3 à 5 semaines) par rapport au sarcome (Un mois et demi à 4 mois) et, à l'épithéliome (début à partir du 4^e mois) cette longue évolution expliquant sans doute la rareté de ce dernier. Les sarcomes ont donné dans presque tous les cas des métastases viscérales dont la structure polymorphe différait souvent de celle des tumeurs primitives. Ces dernières observations constituent une confirmation du fait de la genèse directe de certaines métastases démontrée depuis par A. Peyron. La greffe de ces sarcomes n'a malheu-

reusement pu être obtenue, fait dont l'importance doit être soulignée. Oberling attribue cet échec au fait que la plupart des animaux sont morts de leucémie.

Observations de Furth.

Furth, expérimentant sur une souche de leucémie lymphoïde a obtenu sur 294 poulets inoculés, 131 leucémies lymphoïdes, dont 60 avec production de nodules lymphomateux, 14 leucémies myéloïdes dont 60 avec production de nodules lymphomateux, 14 leucémies myéloïdes et 10 cas de leucémies lymphoïdes associées à des tumeurs offrant la structure de celle de Murray et Begg. Dans son dernier mémoire (*J. of exp. Med.*, avril 1934) Furth donne une nouvelle statistique. Il a eu au total 32 cas d'endothéliome, qui seraient plus ou moins comparables à la tumeur de Murray.

Voici quelques détails sur les néoformations endothéliales obtenues par Furth.

Parfois, c'est un simple nodule microscopique, ordinairement, il s'agit de tumeurs multiples dont les dimensions varient de quelques millimètres à 7 centimètres. Couleur variable, jaunâtre ou rouge (modifiée par les hémorragies et la nécrose très fréquentes); au contraire, dans la simple leucémie, les nodules sont blanchâtres (myélocytomes) ou gris (lymphomes). Noter la présence à la périphérie de cellules géantes multinucléées pouvant contenir plusieurs centaines de noyaux et rappelant celles de l'endothéliome de Murray et Begg : elles ne sont pas consécutives à la nécrose. Localisations multiples : rate, ovaire, pancréas, rein, muscle), le plus souvent dans le foie. Parfois, coexistence d'hématomes, différenciation endothéliale plus ou moins marquée ; on observe rarement la transformation des cellules endothéliales en cellules sanguines.

Furth distingue deux variétés : l'une à cellules géantes, l'autre à éléments sarcomatiformes, il observe parfois l'apparition d'un type voisin du fibro-angio-endothéliome d'Ewing. Il note enfin l'ancienneté de certaines lésions qui se reconnaît par la présence d'une capsule autour de l'hématome. Il est probable que les héma-

tomes proviennent de petits nodules d'abord microscopiques d'endothéliome. Parfois, les proliférations endothéliales offrent des dispositions tubuliformes susceptibles d'en imposer dans le foie pour un adénome ou un épithéliome.

Furth rappelle à ce propos que Ciaccio a décrit, autrefois chez l'homme un endothéliome syncitial des ganglions lymphatiques offrant des dispositions analogues à celles produites dans cette souche 2 ; il note les infiltrations viscérales diverses par l'endothéliome, en particulier celle des nerfs, la transformation hémato-poétique des cellules endothéliales est très nette dans certains cas (apparition d'hémocytoblastes).

En résumé, le siège de la néoformation varie suivant les séries expérimentales ; dans sa série 1, elles intéressent surtout les cellules sanguines et dans la série 2 l'endothélium (surtout de la moelle osseuse). En somme, une prolifération de tout le système hémato-poétique (mésenchyme ou endothélium). Du syncytium néoformé s'isolent des éléments rappelant les grands lymphocytes et que Kurth assimile aux hémocytoblastes ; ils passent à leur tour par une série de transitions aux érythroblastes, aux myéloblastes et aux petits lymphocytes. Il admet d'ailleurs que le virus dans cette deuxième série frappe les éléments à des stades différents. On sait que pour divers auteurs (Sabin, Doan, Cunningham), les lympho et granulocytes proviendraient du mésenchyme et les érythroblastes de l'endothélium. Furth remarque que la tendance actuelle est de rapporter l'endothélium des organes hémato-poiétiques au mésenchyme.

Il n'y aurait donc pas lieu de distinguer deux théories : uniciste ou pluraliste. Dans les conditions ordinaires l'endothélium des organes hémato-poiétique chez l'animal adulte (poulet) n'est pas hémato-poiétique. Les cellules sanguines proviennent principalement de la multiplication des cellules souches primitives du sang ; mais sous l'action de l'agent pathogène l'endothélium reprend son attitude hémato-poiétique, conformément aux observations faites par les divers auteurs, en particulier Nonidez (chez l'embryon de poulet, ovaire, testicule, méso-et métanéphros, surrénales, épidi-

dyme). Furth rappelle que l'endothéliome des os est rare chez le poulet, mais que le myélome y est commun et note la ressemblance de ce dernier avec l'endothéliome syncytial de Ciaccio.

L'association de l'endothéliome avec la leucémie est rare chez l'homme, mais certains lymphosarcomes à grandes cellules serviraient peut-être de formes intermédiaires.

Etudes de Rothe-Meyer et Engelbreth-Holm.

Ces auteurs avaient observé à l'autopsie d'un coq inoculé trois mois et demi auparavant avec du matériel leucémique une leucémie du type myéloïde et des tumeurs sarcomateuses sur le tibia droit et le muscle de la cuisse. En injectant le sang de cet animal à d'autres poulets, les auteurs ont obtenu une souche leucémique érythroblastique qui a été transmise dans 13 passages successifs. Dès le 3^e passage, les lésions leucémiques se sont trouvées compliquées de productions sarcomateuses et ces sarcomes sont apparus de préférence lorsque le sang a été injecté dans le muscle pectoral.

Inversement, la greffe de sarcomes a donné des sarcomes purs jusqu'au troisième passage à partir duquel les lésions tumorales se sont compliquées de leucémie.

Au total ces auteurs signalent sur leurs animaux d'expérience, l'apparition d'environ 60 cas de sarcomes ou supposés tels, de structure plutôt polymorphe. Mais les conditions d'apparition ne sont pas les mêmes que dans la série d'Oberling et Guérin, ainsi que le remarquent ces derniers.

« L'unicité étiologique de la leucémie et des sarcomes est moins bien établie dans cette série expérimentale que dans les nôtres, puisque dès le début, il y a eu leucémie et sarcome et que l'on peut objecter que dès lors deux souches de virus se sont confondues. Pourtant, l'identité structurale des formations sarcomateuses avec celles que nous avons observées et le nombre important des passages leucémie-sarcome et *vice versa* indique tout de même que l'on se trouve ici comme dans nos cas en présence d'un virus qui,

en raison de l'instabilité de son cytotropisme, est apte à reproduire tantôt une leucémie, tantôt un sarcome. Et ce qui est intéressant à noter, c'est que dans les expériences de Rothe-Meyer et Engelberth-Holm, le virus avait spontanément acquis ces caractères d'instabilité alors que dans les nôtres cette instabilité avait été provoquée. »

CONCLUSIONS

Cette série d'observations établit nettement l'association assez fréquente des leucémies avec des néoformations conjonctives d'aspects divers qui dégagent parfois, surtout après greffe, un type sarcomateux franc. Mais, les liens éventuels des agents pathogènes respectifs ou l'existence éventuelle d'un agent unique sont encore hypothétiques. De toute façon il *convient d'être très circonspect dans le diagnostic histologique de ces proliférations collatérales ou réactionnelles au cours des leucémies et de s'attacher toutes les fois que cela est possible au critérium biologique important de la greffe,*

C) *Etudes sérologiques sur les sarcomes de la poule.* — On peut distinguer ici deux phases ou plutôt deux méthodes de recherches. Dans la première correspondant aux études initiales de Rous, de Müller, de Gye et Purdy, on s'adressait, pour obtenir des anti-corps à des espèces étrangères (oie, canard, chèvre). L'idée première de Rous était sans doute d'utiliser les réactions d'immunité pour résoudre le problème de l'origine endo ou exogène de l'agent. *Dans l'hypothèse d'un agent endogène de nature coq, les globules rouges normaux du coq devraient l'extraire en l'adsorbant, si au contraire il s'agissait d'un agent exogène, il devait garder sa virulence à leur contact.* Ce fut en effet ce dernier fait qui se vérifia.

On a vu plus haut le principe des études de Gye et de Purdy à propos des hétérogreffes ; nous renvoyons pour le

détail de leurs études sérologiques au chapitre de leur monographie consacré à la question. Notons simplement qu'ils paraissent eux-mêmes embarrassés dans l'interprétation de leurs résultats, spécialement en ce qui concerne la signification des anti-corps et leur rapport avec le complément. Ils admettent un mélange complexe d'anti-corps dans les réactions d'immunité des animaux (canard, lapin, chèvre et cheval) traités par les extraits néoplasiques; au contraire, lorsqu'ils ont été préparés seulement par des injections de tissus normaux il n'y aurait que des éléments anti-coq.

ÉTUDES D'ANDREWES

Cet auteur a tout d'abord utilisé simplement des coqs, ce qui éliminait ainsi *les difficultés d'interprétation résultant de la présence d'un facteur anti-poulet* lorsqu'on utilise des animaux différents. Il montra en 1931 que des animaux (coqs et poules) porteurs du fibro-sarcome à marche lente de Begg développaient dans leur sérum des anticorps pouvant neutraliser l'agent de deux autres tumeurs, le sarcome 1 de Rous et l'endothélium de Murray.

Il étendit ensuite ses observations (*J. of. path.*, 1932, tome 35), en utilisant une nouvelle tumeur provenant du laboratoire de Murphy, le sarcome C. T. 10 (sur l'origine duquel nous n'avons pu recueillir de renseignements, cette souche ne figurant pas dans le tableau de la Revue critique de Claude et Murphy « *Physiological Review* 1933 »).

Murphy lui a communiqué des échantillons de sérums provenant d'animaux porteurs de cette tumeur.

Ce sérum comme celui du fibro-sarcome Begg, montre des anti-corps de même ordre dont l'apparition est également tardive (5 mois après la greffe) et qui exercent des effets neutralisants de même ordre sur les extraits néoplasiques sur la tumeur de Rous et de l'endothéliome de Murray. La durée du mélange nécessaire pour obtenir la neutralisation est d'ailleurs assez courte : de 1 heure

à 4 heures à l'étuve à 37°. Andrewes, retrouve ici le fait très important de la réactivation de ce mélange ainsi neutralisé, par la simple dilution dans une solution physiologique pendant 5 minutes à la température de la salle. La dilution trop faible 1/5 ne réactive pas, mais avec une dilution forte 1/25 le processus est très net.

Dès cette époque Andrewes pouvait ainsi conclure à la possibilité de développer des anticorps d'ordre infectieux d'après les caractères suivants :

Développement graduel et plutôt tardif. Union in vitro avec l'agent ou virus, réactivation par le sérum physiologique moins nette, mais de même ordre que celle obtenue dans la vaccine — résistance à une température de 56° et possibilité d'action sans intervention du complément — spécificité relative, mais incontestable ; par exemple le virus de la tumeur japonaise n'est pas neutralisé par le sérum des animaux porteurs de l'un ou de l'autre des deux fibro-sarcomes utilisés ou de la souche I de Rous.

Andrewes est ainsi amené à faire des réserves qui s'imposent sur l'identité éventuelle de ces anticorps avec la substance inhibitrice isolée par Murphy et rapportée par ce dernier à l'activité générale des tissus conjonctifs et qui exercerait son action non seulement sur le sarcome d'oiseaux, mais sur celui de la souris. En 1933, Andrewes ajoute aux tumeurs déjà utilisées des souches nouvelles, en particulier un fibro-sarcome. Cas Foulds de l'Institut anglais du Cancer ; cette tumeur (que faute de renseignements nous n'avons pu indiquer dans le tableau général), ne filtre pas aussi facilement que les autres souches de la même variété. Au total, il a utilisé pour produire chez le coq des réactions immunisantes, 7 souches distinctes qui toutes permettent de neutraliser la tumeur de Rous, mais n'ont jamais développé d'anticorps permettant de neutraliser le virus de la tumeur japonaise. Pour cette dernière, Andrewes souligne que le seul sérum neutralisant est celui des canards porteurs des tumeurs en régression.

Par contre, la souche japonaise permet d'obtenir des sérums neutralisant le virus de la tumeur de Rous.

Sur ce point, les observations de Cramer avaient précédé celles d'Andrewes.

Dans une nouvelle série de recherches Andrewes a utilisé les faisans qui en raison de la régression fréquente de leurs hétéogreffes donnent facilement des anti-sérums spécifiques en partant des souches diverses : les divers sérums de faisans utilisés en mélange avec l'extrait néoplasique avant la greffe au poulet des diverses souches, inactivent de façon constante, celui du sarcome de Rous auquel ils sont normalement susceptibles [et qui les tua régulièrement dans la seconde série des greffes hétérogènes précédemment indiquées]. Andrewes considère que les anticorps sont développés ici contre l'agent pathogène, mais *il ne conteste pas d'autre part le rôle éventuel des protéines des tissus ; toutefois il souligne que le tissu embryonnaire immunise d'une façon beaucoup plus faible que les tissus néoplasiques* et ne donne pas les substances neutralisantes que produit au contraire ce dernier. Dans les deux cas on retrouve des précipitines analogues ; ces deux caractères distinctifs pourraient à la rigueur s'expliquer par de simples différences quantitatives, mais il n'en est pas de même des trois faits suivants :

c) L'immunité s'exerce vis-à-vis du sarcome japonais du canard (sarcome du poulet transplanté).

d) Cette réaction immunisante développée chez divers oiseaux doit être dirigée plutôt contre le virus et non contre les cellules de poulet, car les anticorps neutralisants paraissent spécifiques.

(e) Une réaction immunisante de même ordre peut être développée chez les poulets à l'aide d'hétéogreffes.

Andrewes se contente de poser d'après ces résultats, le problème difficile à résoudre de l'unicité ou au contraire de la pluralité des virus sarcomatogènes de la poule. On peut admettre que des virus distincts aient certaines affinités réciproques. Il ne lui paraît pas possible d'apporter une

réponse nette, l'identité absolue lui semble aussi improbable que la distinction complète.

Mais de toute façon, cette spécificité, si relative qu'elle puisse être, contredit l'hypothèse des réactions inhibitrices ou immunisantes d'ordre purement cellulaire, qui sont au contraire envisagées par l'école de Murphy et que nous allons maintenant discuter.

ÉTUDES DU LABORATOIRE DE MURPHY

A) *Présence d'une substance inhibitrice.* — Déjà mise en évidence antérieurement par les études de Sittenfield, Johnston et Jobling (dont l'interprétation est d'ailleurs différente dans le sang des animaux normaux aussi bien que des porteurs des greffes.

Murphy utilise une émulsion d'un extrait desséché qu'il centrifuge ; la substance précipitée est lavée à plusieurs reprises et devient dans ces conditions de plus en plus active comme si une substance antagoniste était chaque fois enlevée. L'adsorption par l'hydroxyde d'aluminium permet la même élimination, le liquide surnageant étant plus actif que celui d'un extrait complet.

Cette substance inhibitrice serait plus active dans les tumeurs à marche lente ; elle exercerait aussi une action inhibitrice sur le sarcome de la souris, mais pas sur l'épithélioma (Murphy et Sturm, *Science*, 1931, t. LXXIV, p. 180). Il ne s'agirait pas d'un ferment protéolytique accidentel ou de quelque substance chimique toxique, mais bien d'un agent spécifique. Murphy croit qu'il serait possible d'isoler cette substance inhibitrice des tissus normaux.

Faisant allusion aux études d'Andrews sur les anticorps, il se demande si l'absorption de l'agent actif du sarcome par les tissus normaux ne résulterait pas simplement d'une neutralisation par la substance inhibitrice (*J. of Path.* t. LVI, p. 106).

B) *La question des anticorps.* Il fut établi dès le début des premières recherches de Rous qu'on pouvait avoir deux modes de résistance, l'une contre l'agent, probablement la plus spécifique, l'autre contre la cellule sarcomateuse.

Rous, Robertson et Oliver essayèrent de provoquer des anticorps chez des espèces différentes par des injections de tissus néoplasiques ou de sang d'animaux porteurs de greffons avancés. Ces essais restèrent négatifs avec le lapin, mais le sérum de l'oie ainsi préparé donna des résultats effectifs en empêchant la production de la tumeur chez le poulet ; mais son action restait nulle sur la tumeur une fois développée ; Mueller, après injection d'émulsion obtient des anticorps chez le lapin et le canard, Gye et Purdy, *idem* chez le canard, la chèvre, le cheval à l'aide des filtrats.

Les études du laboratoire de Murphy ont été les suivantes : on a fait à des lapins des injections successives de filtrat non concentré ou de solutions centrifugées (voie intra-veineuse, injections de 5 centimètres cubes en deux jours d'intervalle, en tout 6 injections, soit 30 centimètres cubes). 12 à 14 jours après la dernière injection, le sang était prélevé dans le cœur et on mesurait le pouvoir de précipitation et de neutralisation du sérum. L'action neutralisante était mesurée sur des poulets auxquels on injectait sous la peau, des mélanges en proportions variables de sérum et d'un extrait néoplasique actif.

Murphy obtint ainsi une inhibition partielle ou totale se traduisant par le volume différent des tumeurs et il note que les anticorps produits par de simples injections de tissus normaux de poulet n'ont pas un pouvoir précipitant ou neutralisant net (not very significant) sur l'extrait néoplasique actif, mais l'interprétation générale de ces expériences lui paraît complexe ; *il n'y a pas de rapports entre les précipitines et les substances neutralisantes.*

Rous, Robertson et Oliver avaient fait les mêmes constatations lorsqu'ils préparaient des lapins à l'aide de tissus normaux de poulet, l'action précipitante sur le sérum de poulet était nette, mais *l'action neutralisante sur l'agent pathogène restait nulle.*

Murphy souligne lui-même les différences avec ce qui se passe dans les maladies infectieuses ordinaires. Les injections au lapin d'extrait néoplasique de sarcome de poule (émulsion) provoquent l'apparition de précipitines mais celle-ci *sont développées plutôt contre les protéines accidentelles de la tumeur* et ils ne représentent pas des anticorps actifs contre l'agent lui-même. En effet, les extraits purifiés perdent en partie leur action antigénique. Ces réactions rappelleraient plutôt les anticorps développés contre certaines toxines.

Murphy souligne que les anticorps pouvant neutraliser l'agent seraient dans le cas du sarcome, très abondants chez des espèces résistantes, ce qui ne s'observe pas aussi nettement avec la plupart des virus.

En résumé, les études sérologiques faites jusqu'ici, procèdent de méthodes différentes. Lorsque Gye et Purdy préparent des sérums de chèvre à l'aide de tissus normaux de poulet, Andrewes remarque que dans ces conditions, il est naturel d'avoir des anticorps antipoulet, mais, il trouve difficile à expliquer l'action neutralisante sur l'agent pathogène (Discussion générale sur les tumeurs expérimentales, *Poceedings of Royal Soc.*, section biologique, août 1933, p. 284). Ces anticorps n'agissent d'ailleurs qu'en présence d'un complément et ne résistent pas à la chaleur.

Par contre, dans sa technique, Andrewes considère que les anticorps antivirux sont bien distincts des anticorps anticellules. A noter que chez le faisan il n'a pas retrouvé la distinction entre les 2 résistances qu'on vérifie ordinairement chez le coq. Les faisans qui résistent aux filtrats de la tumeur de Rous, résistent également à la greffe pure.

Il reconnaît enfin (récente discussion, *idem*) que jusqu'ici on ne peut appliquer dans le sarcome de la poule les méthodes de fixation du complément ni retrouver précipitation et agglutination de l'agent infectieux.

LIVRE VI

LES DISCUSSIONS SUR LA NATURE DE L'AGENT PATHOGÈNE DU SARCOME DES POULES

1^o *L'hypothèse dualiste de Gye.*

Nous l'envisagerons en premier lieu. Elle est actuellement reconnue inexacte et paraît même abandonnée par son auteur ; mais les recherches de vérification auxquelles elle donna lieu ont apporté des faits intéressants :

L'auteur anglais fut amené à soutenir que le pouvoir pathogène du filtrat était lié à la présence de deux facteurs : l'un représentant un élément vivant figuré, probablement un virus, l'autre une substance chimique le facteur spécifique indispensable pour rendre les cellules sensibles à l'action du premier.

L'expérience fondamentale servant de base à la théorie était la suivante : *en traitant un extrait de tumeur de Rous par du chloroforme il devient inactif, mais si on ajoute alors une culture d'une autre tumeur de mammifère son pouvoir pathogène réapparaît, l'injection du mélange détermine une tumeur.* Gye conclut de ces faits que des tumeurs de types divers et d'espèces différentes (oiseaux, souris, rat, homme) peuvent faire réapparaître dans l'extrait inactivé l'action cancérogène. Il y aurait donc un élément pathogène commun à toutes les tumeurs malignes. La limitation rigoureuse à une espèce zoologique déterminée qui caractérise le cancer ne serait pas due aux particularités de l'agent infectieux mais plutôt au facteur spécifique lié lui-même à la constitution

chimique. De même, la production suivant les cas d'un épithéliome ou d'un sarcome ne serait nullement liée à l'agent infectieux, mais simplement au fait que ce facteur spécifique provenait de l'un ou l'autre de ces deux types. *En résumé inactivité des deux facteurs utilisés séparément et action cancérigène lorsqu'ils sont mélangés* : telle fut la base schématique et séduisante de la théorie. Elle suscita un nombre considérable d'articles et de mémoires, la plupart représentant de simples études critiques ou même de vulgarisation qu'il n'y a pas lieu de rechercher ici. Une série importante d'études expérimentales méthodiquement conduites en vue de la vérification ont été faites principalement dans les laboratoires anglais et américains et la plupart a été nettement défavorables à l'hypothèse.

1. — Nous allons envisager d'abord les éléments techniques du problème d'après les premières études de Gye et celles qui ont suivi.

A) Prélèvement et broiement de la tumeur. La tumeur est broyée dans un mortier contenant du sable stérile ; on ajoute ensuite du liquide de Ringer (100 centimètres cubes pour 1 gramme), on passe le mélange à travers un filtre simplement constitué par un long tube rempli de pulpe de papier et de sable. Le liquide qui sort peut ensuite être filtré à travers une bougie en porcelaine Chamberland ou Mandler. Dans ces conditions, son injection comme on le savait depuis longtemps, donne la tumeur du type habituel facile à reconnaître dès la deuxième semaine. Gye ajoute d'autre part, une petite quantité de silice.

B) Préparation de la « culture ». Gye incorpore un fragment de petit volume dans un milieu constitué par du bouillon de Hartley avec addition de 2 % de chlorure de sodium. Des tubes renfermant chacun 5 centimètres cubes sont stérilisés, on ajoute à chaque tube du glucose (0,5 à 1 %). D'autre part, Gye ajoute du sérum de lapin dans certains cas, par exemple, dans les subcultures. Harkins, Schamberg et Kolmer soulignent la difficulté d'obtenir des cultures rigoureusement stériles (7 seulement sur 22 essais). Ces auteurs

notent comme Gye que 4 jours d'incubation de la culture modifient ordinairement le taux du pH qui passe de 7,5, 7,7 à 6,9 ou 7. D'une façon générale, lorsque la culture est contaminée, le milieu devient plus acide ; l'adjonction de suc embryonnaire de poulet dans les subcultures ramenait le pH de 7,7 à 7,4.

C) Préparation de l'eau chloroformée. A 200 centimètres cubes d'eau distillée, on ajoute un excès de chloroforme (10 à 15 centimètres cubes) et on chauffe de 3 à 5 minutes au bec Bunsen sans aller jusqu'à ébullition ; la solution est placée à l'étuve à 37° où la saturation s'achève.

D) Préparation du facteur spécifique. Extrait de tumeur broyée dans le mortier avec du sable, et ensuite mélangé avec l'eau chloroformée (100 centimètres cubes pour 2 % et demi d'émulsion). On filtre comme on a vu précédemment à travers un long tube (pulpe de papier et sable) et à 10 centimètres cubes du liquide ainsi obtenu on ajoute avec une pipette quelques gouttes de chloroforme (1). Ce liquide placé à l'étuve renferme le facteur spécifique.

(1) Harkins, Schamberg et Kolmer indiquent dès leur premier mémoire que les doses de chloroforme ajoutées en dernier lieu doivent être plus fortes que celles indiquées par Gye si on veut obtenir un facteur spécifique dépourvu à lui seul d'action pathogène. La dose additionnelle de quelques gouttes (Gye) qui correspond approximativement à 0,5 % a été portée par eux jusqu'à 10 et même 30 %. Le tableau ci-dessous que nous reproduisons d'après leur mémoire montre que c'est seulement avec une dose relativement considérable que le facteur spécifique supposé perd son action virulente.

Chloroforme	Cas positifs tumeurs	Cas négatifs
Quelques gouttes.....	7	1
0,5 %	10	3
1 %	6	1
1,5 %	6	5
2 %	2	2
2,5 %	2	4
3 %	2	1
5 %	1	3
10 %		1
20 %		1
30 %		1
Animaux	59	
Tumeurs produites	61 %	
Résultats négatifs	39 %	

En 1929, Gye ayant reconnu avec Mueller les inconvénients du chloroforme, s'est adressé à l'acriflavine, en raison de son mode d'action beaucoup plus lent et régulier (1). L'acriflavine qui est un corps acide peut être neutralisé avec la soude, mais cette modification ne paraît pas indispensable. Mélangée à la dose de $1/10.000^e$ à un filtrat auquel on a ajouté 10 % de sérum frais de cheval, l'acriflavine le rend inactif après 24 heures d'incubation en anaérobiose à l'étuve. Dans ces conditions le facteur supposé spécifique est rendu inactif de façon beaucoup plus nette qu'avec le chloroforme. D'autre part, les auteurs ont montré que la technique au chloroforme peut être modifiée par addition d'acide cyanhydrique à $1/10.000^e$.

Les auteurs soulignent la difficulté de détruire le virus sans altérer en même temps le facteur spécifique. « Si l'on veut y aboutir, disent-ils à l'aide d'un antiseptique il est essentiel :

a) D'éviter la production dans le filtrat d'un précipité pouvant conduire à une protection mécanique du virus (il s'agit sans doute des phénomènes d'adsorption) ;

b) Il faut d'autre part que l'antiseptique soit enlevé rapidement et si cela est impossible, qu'il exerce une action assez lente pour que le virus qu'on ajoutera ultérieurement ne soit pas détruit immédiatement.

2. — *Discussion.*

A) Arguments tirés de la centrifugation. Un filtrat centrifugé pendant une heure (9.000 tours/min.) donne d'une part, un culot, de l'autre, un liquide clair qui injecté dans les éléments reste négatif : leur mélange par contre est pathogène. Flu n'a pu vérifier ce fait que dans un cas sur trois et il considère comme Gye, du reste,

(1) Ce mémoire de Gye a été publié en Amérique en collaboration avec Mueller qui antérieurement avait déjà cherché à vérifier, mais sans résultats, la théorie de Gye. Cette publication est présentée de façon originale, les deux auteurs apportant d'abord un exposé préalable de recherches faites en commun et chacun exposant ensuite son point de vue personnel.

qu'il est difficile d'en tirer des conclusions nettes et surtout une interprétation satisfaisante.

B) Arguments tirés de l'action de la chaleur. Les observations déjà anciennes de Rous et de Murphy avaient montré que les extraits ou filtrats de la tumeur de Rous chauffés à 55° pendant 15 à 18 minutes deviennent inactifs. L'opinion générale considère que le virus est détruit conformément à tous les enseignements de la pathologie expérimentale. Au contraire, dans la conception de Gye, c'est le facteur spécifique qui serait détruit ici. Ce filtrat chauffé dans lequel le facteur spécifique serait détruit et l'agent infectieux inactif, injecté seul reste inactif, de même le filtrat traité par l'acriflavine (nouvelle technique de Gye), qui renfermerait le facteur seul sans agent infectieux, est inactif. Par contre, le mélange des deux substances est positif. On verra plus loin que des expérimentateurs, en particulier Kolmer et Harkins, n'ont pu confirmer ces observations.

C) Expériences à l'aide des cultures seules.

On met 1/2 centimètre cube de tumeur dans 5 centimètres cubes de bouillon de culture. Ces cultures dites primaires gardent leur pouvoir pathogène durant 2 jours en aérobiose et durant 4 jours en anaréobiose. Si on ajoute 1 centimètre cube de sérum de lapin, cette période peut être prolongée trois jours en aérobiose, 7 jours en anaérobiose. Il semble, dit Gye, que l'agent pathogène diffuse hors des fragments cancéreux et qu'il disparaisse ensuite assez rapidement en présence d'oxygène et en l'absence de sérum. Plus lentement au contraire en présence de sérum de lapin ou en anaérobiose.

D) Inactivation du filtrat par chloroforme.

On utilise le filtrat au sable additionné de chloroforme comme on l'a vu précédemment. Il est réparti en une série de 10 tubes qu'on laisse, à l'étuve à 37° un temps variable : 1 heure, 2 heures, 3 heures, etc. Le chloroforme est enlevé en faisant le vide. La solution qui reste renfermant le facteur spécifique est alors injecté dans le muscle pectoral de jeunes poulets, ce qui permet d'apprécier la valeur pathogène variable des divers tubes. Dans ces conditions, Cutler qui a suivi minutieusement la technique de Gye trouve qu'à partir de la 4^e heure inclusivement le filtrat est inactif, en particulier sur un même animal ayant reçu d'un côté un filtrat chloroformé

resté 3 heures à l'étuve et de l'autre un filtrat de 4 heures, n'a développé de tumeur qu'au niveau du premier.

E) Réactivation des cultures primaires vieilles à l'aide d'un filtrat chloroformique.

Ces deux solutions qui, utilisées isolément sont inactives comme nous venons de le voir reprennent par leur mélange leur pouvoir pathogène. C'est sur ce point que les expériences de contrôle ont apporté les résultats les plus divergents. Tytler en particulier, ne mentionne que deux résultats positifs et dans tous les autres cas dit-il, on se trouvait en présence, soit d'une dose inactivante insuffisante de chloroforme (animaux de contrôle donnant une tumeur), soit d'une dose trop forte rendant leur activation impossible.

F) Utilisation des tumeurs de mammifères.

Gye a utilisé diverses souches de tumeurs greffées. Sarcome 37 de l'Institut anglais du cancer ; sarcome de rat. Les filtrats habituels sur bougies de ces diverses variétés n'ont permis en aucun cas la reproduction de la tumeur correspondante.

Gye pensait d'ailleurs que le principe chimique spécifique serait détruit au cours même du broyage par un processus d'oxydation, fait qui à la vérité n'a jamais été démontré. Quoi qu'il en soit, pour le sarcome 37 (souris), les éléments néoplasiques en solution de Ringer à 37° en aérobiose meurent selon Gye au bout de 18 heures. Par contre, en anaérobiose (bouillon, sérum, chlorure de potassium), le liquide superficiel prélevé après 24 heures d'étuve à 37° donne encore dans la moitié des cas une tumeur identique à la souche et Gye considérait, c'est là un des points les plus discutables de son interprétation, que les tumeurs ne provenaient pas de cellules ayant résisté aux conditions d'anaérobiose. Il note, en effet, qu'après avoir fait un vide parfait dans les tubes de culture, le pourcentage de tumeurs peut encore atteindre 100 pour 100 et que d'autre part, le liquide provenant de ces cultures en anaérobiose parfaite reste cancérigène après 100 % des cas après filtration sur bougie L₁ qui arrête les cellules.

Quoi qu'il en soit, le filtrat chloroformé inactif de la tumeur de Rous peut être réactivé par une culture primaire d'une quelconque des tumeurs de rat ou de souris précédemment indiquées et il en fut de même avec une culture d'un adéno-cancer du sein humain. Gye

voyait dans ce fait la preuve que le virus est identique dans toutes les espèces animales et pour les divers types de tumeurs.

ÉTUDE CRITIQUE

Nous allons grouper la série des faits négatifs résultant des expériences de contrôle.

1^o *Difficulté d'établir le degré variable d'inactivation par le chloroforme.*

Elle est soulignée par la plupart des auteurs et résulte nettement en particulier des protocoles expérimentaux de Tytler. Dans certaines séries cet auteur constate en effet que la période critique est entre la troisième et la quatrième heure et que dans d'autres deux heures suffisent. Voilà donc un des points fondamentaux de la théorie qui paraît des plus incertain.

2^o *Difficulté d'établir l'équivalence des tumeurs des mammifères avec celles de la poule en ce qui concerne aussi bien les facteurs spécifiques que le virus.*

a) *Élément infectieux.*

Cutler, par exemple, a constaté qu'une culture anaérobique de 5 jours d'un embryome du testicule humain des émulsions d'un cancer du côlon, d'un cancer du sein, etc., n'ont pu réactiver le filtrat chloroformique des tumeurs de Rous. Au contraire, Baker a obtenu dans deux cas une tumeur après injections d'un mélange de facteur spécifique (au chloroforme) et d'une sub-culture de sarcome de rat. Flu indique un échec complet : Gye oppose ses résultats positifs obtenus chez le coq par le mélange culture de tumeur de mammifère (rat, souris, homme) plus facteur spécifique d'oiseau (filtrat chloroformé de la tumeur de Rous) à l'échec constant que donne l'injection du même mélange chez les mammifères. Il en conclut que ces cultures renferment l'élément infectieux

auquel poules et coqs sont rendus sensibles grâce au facteur spécifique de cette espèce. Il est beaucoup plus simple d'admettre, en particulier avec Kolmer et Harkins que ces cultures étaient *stériles au sens néoplasique du terme et que la tumeur provient en réalité du virus incomplètement détruit* par le chloroforme dans le facteur spécifique. Le fait fondamental dont Gye ne tient pas compte est que l'aptitude pathogène d'une tumeur de mammifère, par exemple le sarcome 37 de la souris, maintenu même plusieurs jours en anaérobiose (étuve à 38°) résulte simplement de la vie persistante des cellules et représente toujours une simple greffe. On peut mélanger à cette culture un extrait chloroformique même à 5 % de tumeur de Rous, l'injection de ce mélange réussit encore chez la souris simplement parce que la vitalité des cellules de souris est maintenue. Par contre, si elle ne donne rien chez le coq, malgré la présence supposée du facteur spécifique, *c'est parce que la greffe hétérogène n'est pas possible.*

b) Facteur spécifique.

Kolmer et Harkins ont préparé un facteur spécifique au chloroforme en partant du sarcome 37 de la souris. Ils l'ont mélangé à des sub-cultures de sarcome de Rous : leurs injections au poulet sont restées négatives. Il est évident que dans ce cas, c'est la mort du virus ou l'absence de cellules vivantes d'oiseau dans ces cultures qui sont la cause de l'échec.

3° Difficulté d'établir que les deux substances sont isolément inactives et *redeviennent pathogènes lorsqu'elles sont mélangées* ; il convient d'envisager séparément pour chaque cas les résultats discordants signalés par les auteurs.

a) Caractère inactif de la culture primaire utilisée seule.

Sur ce point une série de résultats sont comparables et négatifs. Sur 35 poulets aucun cas positif (Harkins, premier mémoire (1926).

b) Caractère prétendu inactif du facteur spécifique seul.

Ici, les divergences sont plus nombreuses et plus graves. Dans de nombreuses séries expérimentales, on trouve signalés des cas

positifs rapportés à l'emploi d'une dose insuffisante de chloroforme. Harkins et Schamberg insistent particulièrement sur le fait que dans presque tous les cas où ils ont obtenu une tumeur à l'aide du facteur spécifique seul (après forte dose de chloroforme 3 à 5 %), leur mélange facteur et virus s'est également montré positif, ce qui laisse présumer que le virus n'avait pas été en réalité détruit dans la préparation du facteur spécifique (1).

c) Caractère supposé actif du mélange facteur plus virus.

Ici également, les exceptions ont été nombreuses. Cutler en particulier, donne le tableau de plusieurs séries dans lesquelles le mélange est resté inactif alors que le facteur spécifique utilisé seul était positif (injection bilatérale dans le pectoral). Harkins et ses collaborateurs insistent dès leur premier mémoire sur le fait que les cas dont le mélange est positif, sont à de rares exceptions, ceux dans lesquels le facteur spécifique l'était déjà lui-même et que d'autre part, le mélange peut rester inactif alors que le facteur spécifique seul reste actif. Dans un second mémoire, Kolmer et Harkins (1927), notent les mêmes résultats négatifs ou insuffisants.

Enfin, Gye lui-même, dans sa récente série d'expériences poursuivies en commun avec Mueller, au cours desquelles l'acriflavine fut substituée au chloroforme dans la préparation du facteur spécifique, n'aboutit pas à des résultats satisfaisants. C'est seulement dans des cas assez rares que le mélange s'est montré pathogène alors que le facteur spécifique et le virus utilisés sur les animaux de contrôle de chaque série restaient inactifs.

4^o Difficulté d'établir que le facteur spécifique provenant d'un néoplasme de mammifère ou d'homme soit réellement de nature néoplasique. Ici se placent les données expérimentales de Murphy. Cet auteur montra le premier en (1926) qu'on pouvait réactiver le filtrat chloroformé en utilisant au

(1) Ces derniers auteurs signalent à ce propos le fait intéressant que des poulets ayant reçu une injection de facteur spécifique seul doivent être tenus en observation assez longtemps car le début d'apparition de la tumeur est souvent retardé (32, 38, 46 et 65 jours).

lieu d'une culture anaérobique de tumeurs des extraits de cultures anaérobiques de tissus normaux de rat (placenta) ; il en a tiré des déductions contre l'hypothèse de la présence d'un virus dans ces cultures. Cette action équivalente des tissus normaux embryons ou adultes, a été vérifiée par d'autres auteurs. Flu, en particulier, a réussi même avec des tissus adultes, alors que Murphy n'avait eu des résultats positifs qu'avec des tissus embryonnaires. Par contre, Mackensie et Lingworth n'ont pu vérifier les conclusions de Murphy et n'ont pas retrouvé l'effet pathogène des sub-cultures de la tumeur de Rous. Baker (1926) n'a pas mieux réussi avec les tissus embryonnaires de poulet, pas plus que Simon et Begg. Gye à son tour cherchant à vérifier les travaux de Murphy a échoué avec les tissus embryonnaires et adultes.

En résumé, les recherches de vérification auxquelles a conduit la théorie de Gye, la contredisent sur presque tous les points. Gye lui-même paraît bien l'abandonner, du moins il a reconnu nettement qu'il n'avait pu aboutir à une démonstration satisfaisante de la dualité des facteurs étiologiques. Toutes ces recherches auront eu néanmoins pour résultat utile de préciser l'action des antiseptiques sur les extraits néoplasiques et l'agent pathogène lui-même. L'inactivation produite par le séjour à l'étuve est aujourd'hui bien établie et rapportée à l'action d'une oxydase ou ferment soluble. Gye note à ce propos que les organismes vivants ne sont pas ordinairement aussi faciles à détruire et résistent même spécialement aux ferments, et il ajoute : « Si l'on admet que le virus hypothétique est strictement anaérobique et que la cystéine sauvegarde son activité en maintenant précisément l'anaérobiose, il devait en résulter que la vie aérobie détruit le virus. Or, il n'en est rien, puisque le sérum sanguin et l'acide hydrocyanique exercent leur action favorable en aérobie. Il lui paraît ainsi difficile de conclure, et l'action des antiseptiques ne résout pas la question. » On n'est pas autorisé, dit-il à conclure à l'existence d'un agent figuré

d'après le simple fait qu'il est altéré ou détruit par les antiseptiques, bien que les enzymes en général soient moins sensibles aux antiseptiques que les agents microbiens ou les virus. Une des principales difficultés d'interprétation résulte du fait, dit-il, que les antiseptiques précipitent ordinairement les albumines en solution. Dès le début des recherches on s'est demandé si l'agent n'était pas une protéine délicate et précipitable formée par les cellules néoplasiques. Ou bien c'est l'agent lui-même que l'on précipite, ou bien il est inclus dans le précipité. Lorsqu'on veut étudier l'action des anticorps il faut d'abord : 1^o se servir d'un filtrat acellulaire. Selon lui, Harkins, Schamberg et Kolmer, avaient dans leurs premières études (1926) opéré avec une solution renfermant des cellules. Dans ces conditions l'inactivation par le chloroforme était impossible et ils l'ont obtenue lorsqu'ils ont utilisé des filtrats. L'action du chloroforme est en somme des plus complexes.

2^o Une deuxième condition dont Gye souligne l'importance est que l'antiseptique doit agir dans un milieu empêchant l'inactivation spontanée ce qui exige l'emploi d'acide cyanhydrique ou de cystéine. Il reconnaît que l'échec d'une bonne partie de ses expériences initiales provenait de la méconnaissance de ces faits.

3^o, Or il existe peu d'antiseptiques pouvant agir dans une solution albumineuse sans la précipiter, il n'en a retenu que trois : chloroforme, acriflavine et phénol très dilué. Ce dernier exerce une action destructrice même à doses très diluées (0,5 %) ainsi que l'avait noté Peyton Rous dès ses premières recherches. L'*acriflavine*, substance de nature chimique complexe exerce une action très lente et à doses même très diluées. Selon Gye on ne saurait lui attribuer les cas d'inactivation rapide. C'est ce qu'auraient fait Kolmer et Harkins (1927) en ne tenant pas compte de l'inactivation spontanée qui se produit au bout de 3 ou 4 heures.

Gye a comparé l'action de l'acriflavine sur le virus de la

pleuro-pneumonie des Bovidés et les analogies qu'il relève sont favorables à l'existence d'un virus dans le sarcome de la poule.

Chloroforme. — Son action toxique ou neutralisante également découverte par Rous a été un des points fondamentaux de la doctrine de Gye, la comparaison de son action sur le *Bacillus coli* serait nettement favorable, elle aussi, à l'origine infectieuse du sarcome.

En résumé, dans leur ensemble, les antiseptiques, par leur action paraissent apporter des arguments plutôt favorables, bien que discutables, en faveur de l'existence d'un virus.

HYPOTHÈSE D'UN AGENT PUREMENT CHIMIQUE DOCTRINE DE MURPHY

Ses recherches avec ses collaborateurs, en particulier Durand Reynolds, ont porté sur une série de points que nous ne pouvons envisager complètement. Leurs conclusions seraient plutôt favorables à une substance d'ordre chimique simple (enzyme ou diastase). Toutefois, ils font eux-mêmes des réserves sur la difficulté du problème et se défendent de vouloir tirer des conclusions trop absolues. Ils insistent surtout sur les différences de comportement de l'agent pathogène du sarcome par rapport à celui des virus habituels.

1) *D'après la fixation ou neutralisation de l'agent dans les tissus.* On connaît depuis longtemps que la fixation plus ou moins élective et l'inactivation de substances diverses (bactériophage, anticorps, toxines, diastases ou ferments) au contact des tissus : par exemple, la toxine tétanique est neutralisée *in vitro* par le tissu nerveux (chez les animaux réceptifs seulement et pas par les autres organes). L'agent du sarcome voit son activité plus ou moins inhibée par le mélange avec la pulpe embryonnaire du poulet (Pentimalli) ainsi que par un tissu cicatriciel ou granulomateux (mais à un degré

moindre Murphy et Durand-Reynolds ont donc étudié l'action exercée par les tissus d'animaux susceptibles ou résistants.

Technique. Un filtrat néoplasique à 5 % centrifugé puis filtré sur bougie Berkefeld est mélangé en proportions variables à l'émulsion du tissu à étudier et maintenu pendant un temps variable à l'étuve, à la température du laboratoire. Ensuite, on centrifuge et on injecte le liquide en des points divers à des poulets normaux, puis on compare la rapidité d'apparition et le volume des tumeurs obtenues.

Ils ont ainsi constaté que l'activité de l'agent est considérablement réduite par le tissu musculaire d'animaux susceptibles alors que celui des animaux résistants (pigeons, lapin) reste sans effet. Cette affinité du tissu musculaire pour le virus nous paraît, comme à Durand-Reynolds, présenter un intérêt particulier surtout lorsqu'on le rapproche de la démonstration faite par A. Peyron de la prolifération très marquée (souvent prédominante et même exclusive) des éléments musculaires d'un organe consécutivement à l'injection d'un filtrat. Les auteurs de l'Institut Rockefeller soulignent « *cette interaction entre le muscle et l'agent, rappelant, disent-ils, l'élaboration des anticorps par l'antigène, du bactériophage par la bactérie sensibilisée, et de l'enzyme par la substance spécifique* ». Ils notent à ce propos : *a)* que le pouvoir de fixation du tissu musculaire est plus marquée que son pouvoir neutralisant ; *b)* que dans la vaccine le virus n'est pas inactivé mais au contraire exalté par le tissu réceptif ». Ce dernier fait représenterait un caractère distinctif par rapport au groupe des virus.

2) *D'après la résistance aux rayons ultra-violets.*

Alors que les bactéries, le bactériophage et divers virus peuvent être tués par des doses à peu près comparables, celle requise par l'agent du sarcome serait beaucoup plus considérable (environ 100 fois).

3) *Résultats de la dialyse électrique du filtrat par la méthode*

de Bronfenbrenner (*J. of génér. Physiol.*, 1926). Elle donne un précipité adhérent au pôle positif et qu'on peut ainsi séparer de la zone liquide superficielle. On peut ensuite le redissoudre à nouveau pour le reprécipiter. Sugiura et Benedict avaient déjà constaté antérieurement, sans recourir à l'électrodialyse, qu'on pouvait isoler l'agent par précipitation des substances du groupe des globulies. Nous laissons de côté ici les détails techniques pour lesquels on se reportera au mémoire de M. et de ses collaborateurs (*J. of expér. Méd.*, 1932, t. LVI, p. 91). Ils ont fait l'analyse chimique de ce précipité (azote, phosphore, etc.), et ont essayé de séparer l'agent de la masse des protéines en utilisant les propriétés d'adsorption de l'hydroxyde d'aluminium vis-à-vis des protéines.

Sur ce point leurs résultats diffèrent de ceux de Fraenkel (1929). Cet hydroxyde n'absorberait qu'une faible partie de la substance active et il entraînerait au contraire avec lui la substance inhibitrice ainsi que nous allons le retrouver plus loin. Le fait important, contredisant selon Murphy l'hypothèse d'un virus, est la possibilité de redissoudre et de reprécipiter de nouveau la substance pathogène.

4) Présence d'anti-corps chez des animaux résistants de même espèce ou d'espèces différentes, ce qui ne s'observerait pas ordinairement avec les virus.

En fait ces divers points, en particulier 1 et 4 peuvent faire l'objet de grandes divergences d'interprétation et malgré la valeur incontestable des arguments 2 et 3 on ne peut guère considérer comme démontrée, ni même comme probable, la nature purement chimique (enzyme ou diastase) de l'agent pathogène. A plus forte raison doit-on faire des réserves sur l'opinion des auteurs qui comme Boycott, envisageraient l'origine endogène de ce facteur chimique. Selon le bactériologiste anglais (discussion récente à la Royal Society, *loco citato*), les différentes variétés de cellules épithéliales, conjonctives, etc., offrent entre elles des différences

quasi-spécifiques qui pourraient expliquer celles que l'on observe dans les tumeurs correspondantes. On admet, en effet, qu'il existe des réactions immunisantes spéciales produites par l'épithélium (von Dungern), les leucocytes (Ledingham et Bedson), les spermatozoïdes (Landsteiner). Toutefois, Gye et Purdy (p. 291 de leur monographie) ont bien montré les difficultés auxquelles se heurte l'hypothèse d'un agent d'origine endocellulaire, en particulier pour les maladies à virus communes à plusieurs animaux. Pour nos sarcomes des oiseaux, par exemple, où il semble acquis que l'agent pathogène du poulet peut s'acclimater sur le canard, il est difficile d'expliquer comment une cellule animale peut élaborer un produit ayant pour une autre espèce les mêmes qualités infectantes. On comprend encore plus difficilement la production d'anti-corps par les mêmes cellules (sans parler des arguments que pourrait apporter un jour l'épidémiologie).

HYPOTHÈSE D'UN VIRUS

A) *Arguments tirés de l'étude, cytologique des frottis et des cultures.*

Borrel a apporté des observations intéressantes mais qui ne sont pas décisives, ainsi qu'il le remarque lui-même. Dans une première note (*C. R. S. B.*, 1926) (tome LCIV, page 500) il décrit et figure les dispositions observées dans les cultures, faites suivant sa méthode qui permet de fixer les cellules néoplasiques, étalées à l'extrême, grâce à leur adhérence au verre ; il y retrouve les deux variétés mises en évidence par Carrel, a) cellules rondes à type de macrophage, formant parfois des plasmodies multinucléés avec plusieurs centaines de noyaux.

b) Fibroblastes, à type allongé ou ramifié, très riches, ainsi d'ailleurs que les précédentes, en filaments mitochondriaux.

Il insiste sur la présence « d'une substance éosinophile qui se présente dans les macrophages et encore mieux dans les fibroblastes, comme formée d'une infinité de granulations en amas ou diffuses dans les vacuoles et le protoplasma de la cellule ; on voit très bien que la substance éosinophile issue des cellules se retrouve, avec le même aspect, dans les espaces intercellulaires, formant des réseaux très délicats.

Par les méthodes de surcoloration, mordantage au tannate de fer, après fixation au Flemming et coloration à la fuschine, on a les préparations les plus démonstratives et l'on voit apparaître dans le protoplasma des macrophages et des fibroblastes, une infinité de granulations très bien différenciées remplissant toute la cavité cellulaire ; seule, la bordure hyaline est dépourvue de granulations.

Nous avons donc affaire à une substance très particulière, éosinophile, qui se résout en une infinité de granulations et qui, dans les espaces intercellulaires, se dispose en réseaux très délicats, substance vraiment caractéristique et spécifique du sarcome de Rous. S'agit-il purement et simplement d'une sécrétion cellulaire *spécifique*, cette sécrétion est-elle conditionnée par la présence d'éléments vivants spécifiques qui provoqueraient l'hypertrophie formidable des éléments macrophages ou fibroblastes, que l'on trouve dans le sarcome de Rous ? De nouvelles recherches permettront peut-être de résoudre le problème. »

Il revient en effet sur la question, en 1930, dans un mémoire accompagné de très belles planches et microphotos (*Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*). Il y rappelle ses recherches antérieures, sur diverses variétés d'inclusions ou microbes filtrants, et il en rapproche, (mais sans être très affirmatif), les granulations observées dans les cultures ou frottis des sarcomes de la poule ; les cas qu'il envisage sont assez divers (Epithélioma contagieux des oiseaux ; molluscum contagiosum humain, vaccine, herpès, bactériophage, etc.).

Mais, la principale objection, en ce qui concerne le sarcome de poule, est que la présence des granulations figu-

rées par Borrel, (fig. 6 de sa planche 1) est en réalité inconstante. En particulier, il n'a pu les observer que dans un cas, après surcoloration d'une culture faite avec un mélange de virus de Rous et des tissus embryonnaires de Poulet, filtrés sur bougie L. I. « Le liquide filtré mis en culture confinée a donné un bacille, un staphylocoque, des grains, et les grains que je signale tout spécialement. Malheureusement ce résultat n'a pu être obtenu jusqu'ici dans d'autres essais » ajoutons que ces granulations, sont en réalité des plus inégales ; de sorte qu'il est difficile d'écarter l'objection d'un artefact.

Quoi qu'il en soit même si le virus éventuel doit, comme beaucoup d'autres rester invisible, la théorie d'un agent infectieux peut s'appuyer sur d'autres faits.

B) *Arguments tirés de l'évolution et de l'expérimentation.*

a) Dualisme général des phénomènes liés à l'activité de la cellule d'une part et de l'agent pathogène d'autre part. Nous avons vu qu'on pouvait tuer la cellule par les rayons X et les ultra-violets sans empêcher la reproduction de la tumeur. Nous avons souligné l'existence de deux résistances distinctes à variations discordantes.

b) Caractères des anticorps qui paraissent (en particulier dans les belles études d'Andrewes sur le faisan) dirigés contre un agent infectieux exogène. Ce fait dit Peyron *n'est guère compatible avec un facteur cancerigène d'origine endogène ou cellulaire élaboré par les tissus eux-mêmes, la production simultanée de l'agent et des anti-corps* est au contraire facile à interpréter s'il s'agit d'un agent infectieux (*Précis des Tumeurs, loco citato*).

c) Impossibilité d'expliquer les métastases viscérales directes ou pseudo métastases par un simple facteur chimique et d'une façon générale très grande difficulté à expliquer par ce dernier la mise en liberté dans le sang et l'accroissement (surtout à des périodes déterminées) de l'agent pathogène. Ce fait dont l'importance a échappé à la plupart des auteurs, nous paraît comme à Peyron, le plus important.

d) Enfin argument d'ordre théorique mais intéressant. La notion d'un virus expliquerait à la fois l'existence de porteurs de germes restés à l'état latent en même temps que celle déjà établie d'anticorps sur des poules et coqs normaux.

D'autre part on peut contre le virus invoquer des arguments d'ailleurs assez faibles.

a) L'absence de contagion dans les cages où des animaux sains sont mélangés aux porteurs de greffe ainsi que le résultat nul de l'injection même prolongée de fragments de tumeur mêlés ou non aux aliments.

b) L'action de prédisposition ou de résistance exercée par la race et qui explique le pourcentage variable des tumeurs greffées suivant les lots. En réalité ni l'un ni l'autre de ces faits n'écarterent l'origine infectieuse. Et on a mentionné au livre I les constatations très intéressantes de Champy sur l'apparition de petits foyers endémiques dans certains élevages.

LIVRE VII

LES HOMOLOGIES ENTRE LES SARCOMES DES OISEAUX ET CEUX DES MAMMIFÈRES ET DE L'HOMME

Il convient d'abord d'envisager la différence entre la greffe et l'inoculation qui a été et reste encore méconnue par de nombreux auteurs. Nous renvoyons pour l'historique de la question à l'exposé de Peyron dans le livre VII de son *Précis sur les tumeurs* (*Encyclopédie médico-chirurgicale*). Il y montre comment cette confusion a été commise même par des pathologistes et des bactériologistes expérimentés à diverses périodes de l'histoire biologique des cancers. Par exemple par Bosc (1898) antérieurement aux études fondamentales de l'Institut anglais sur la stroma-réaction dans les greffes épithéliales) et plus récemment par Heidenhain.

Ce dernier a minutieusement poursuivi en Allemagne pendant plusieurs années des essais de transmission de tumeur humaine à la souris. Sur 2.070 animaux traités, 171, soit 8,2 % ont présenté des tumeurs à une date ordinairement tardive (de 2 à 22 mois après). Noter ici la forte proportion des sarcomes par rapport aux épithéliomes (plus de la moitié, alors que les sarcomes sont plus rares dans les tumeurs spontanées de la souris) et les discordances histologiques de ces tumeurs par rapport aux cancers humains injectés (par exemple après greffe de cancer cutané, on a un sarcome du fémur), l'auteur allemand éliminant ici avec raison l'hypothèse d'une greffe considère qu'il a réalisé une inoculation en partant de l'agent cancérigène qui serait libéré au cours de la désintégration des

cellules tumorales transplantées (autolyse facilitée dans certains cas par chauffage ou congélation préalable du greffon). Heidenhain indique que son point de départ a été l'examen critique des travaux de Keysser qui aurait réussi dans 4 cas l'inoculation de greffe des humains sur la souris. Il considère qu'on doit « préalablement provoquer la cytolysse du greffon pour libérer sans le détruire l'agent pathogène » ; et suivant la région de l'organisme de l'animal où agira ce dernier (épithélium ou tissu conjonctif), des épithéliomes ou des sarcomes se développeront et ainsi se manifestera leur unité étiologique. Pour expliquer les discordances entre le siège de la greffe et les tumeurs apparues consécutivement, l'auteur allemand essaie de montrer que la « propagation ou résorption des cellules s'est opérée, tantôt par voie sanguine, tantôt par voie lymphatique.

En réalité, le fait que la tumeur de souris ne s'est presque jamais développée au point exact de la greffe permet à lui seul de penser qu'il s'agit simplement de tumeurs spontanées. Heidenhain souligne la présence sur certains animaux de plusieurs tumeurs de types distincts (par exemple, épithéliome mammaire et sarcome de l'utérus), comme un argument en faveur d'une hypothèse étiologique uniciste. Ses conclusions n'ont pas manqué d'être contestées (en particulier en Allemagne par Fischer-Wasels) (*Munch. Med. Wochens.*, 1928, p. 949) et en Angleterre par Cramer (*Lancet*, 1928, t. I, p. 1347).

Cramer dans sa critique a bien montré que Heidenhain, méconnaissant la fréquence des tumeurs spontanées chez les souris adultes jeunes attribuait leur apparition à la greffe (bien antérieure) ; leur apparition même en cas de nouvelle tumeur par inoculation, devrait être beaucoup plus rapide si ce lieu étiologique était exact. » Heidenhain, dit Cramer, attribue à tort à Bashford, l'idée que les tumeurs spontanées de la souris sont très rares (une pour 2.500). Cette proportion ne s'appliquait en réalité qu'aux animaux très jeunes ». La fréquence chez les adultes est plus considérable comme l'ont établi les recherches de Murray (IV^e Rapport de l'Inst. Anglais du Ca, 1911).

Sur 562 souris femelles de tout âge, 92 tumeurs vérifiées se répartissent comme suit aux divers âges : au-dessous de 9 mois, mamelle : 0 ; tissus divers, 5 cas ; de 9 à 11 mois : 1 et 12 ; de 12 à 17 mois : 12 et 18 cas ; de 15 à 17 mois : 2 et 28 cas ; de 18 à 20 mois : 2 ; de 21 à 23 : 1 et 9 cas ; après 24 mois 3 et 8.

Si on compare aux mêmes périodes les souris à tumeur d'Heidenhain on retrouve cette même augmentation progressive suivant l'âge. Voici le tableau d'après Cramer :

De 3 mois $1/2$ à 5 mois $1/2$ après la greffe : 5 cas.

De 9 mois à 15 mois après la greffe : 14 cas.

De 6 mois à 9 mois après la greffe : 23 cas.

De 15 mois $1/2$ à 25 mois après la greffe : 23 cas.

Entre ce dernier groupe des souris d'Heidenhain et les 3 derniers groupes de la statistique de Murray, Cramer considère qu'on peut accepter la concordance en remarquant que les souris d'Heidenhain avaient en moyenne 3 mois au moment de la greffe.

Le pourcentage de Ca dans l'élevage de Murray depuis la naissance jusqu'à la mort est environ de 16,3 % et dépasse ainsi de beaucoup celui des tumeurs obtenues par Heidenhain (5, 6 %). Cette différence peut tenir à la proportion peut-être considérable des mâles dans la série d'Heidenhain. Mais de toute façons on voit que la proportion de Ca obtenue par Heidenhain ne dépasse pas celle d'un élevage normal, ce qui contredit l'hypothèse de l'inoculation envisagée par lui, car dans ce cas le nombre de tm. provoquées s'ajoutant à celui des tumeurs spontanées *aurait dû donner un chiffre bien supérieur*. L'argumentation du biologiste de l'Inst. anglais du Ca. paraît bien difficile à réfuter ; il note que la seule différence entre les 2 séries est la fréquence considérable des sarcomes obtenus par Heidenhain. Mais elle peut s'expliquer car Murray avait éliminé de ses statistiques des tumeurs discutables telles que les lymphomes, les tumeurs du poumon, etc., qui figurent au contraire dans celles de Heidenhain. Du reste, les statistiques beaucoup plus étendues

et plus récentes de miss Slye (6.000 tumeurs sur environ 60.000 autopsies à l'Inst. de Chicago) donnent la proportion moyenne de 8 %, qui sans atteindre celle de Murray reste encore supérieure à celle obtenue par Heidenhain. La proportion des sarcomes vrais observés par Miss Slye est également inférieure à celle des séries de Heidenhain précisément parce qu'elle exclut les variétés discutables telles que les lymphomes.

Heidenhain, a répondu à maintes reprises à ces objections. Il indique par exemple que 6 de ses tumeurs se développèrent au point même de la greffe et une autre dans le ganglion avoisinant les lymphatiques de la région. Dans une de ses notes récentes (*Zeitsch. f. Krebsf.* t. XXVIII, p. 445), il complète ses statistiques antérieures. Sur 2.070 souris traitées, 171, soit 8,2 % ont montré une tumeur, pourcentage qui atteindrait et dépasserait même celui de miss Slye. Au contraire, chez les animaux témoins non injectés de son élevage, le nombre des tumeurs spontanées est resté bien (24 sur 1.700 souris, soit 1,4 %). Enfin, les tumeurs mammaires ont montré chez les animaux injectés une fréquence (35 %), beaucoup plus faible que celle observée dans les tumeurs spontanées de souris (90 à 95 %).

Une autre objection de Heidenhain (celle-ci fondée) vise le pourcentage relativement élevé de miss Slye. Elle réunit ensemble avec les cas vrais des tumeurs bénignes et des cas de métastases. Heidenhain signale certaines statistiques récentes, donnant pour les tumeurs spontanées, une proportion voisine de la sienne (1, 10 %)

Autre argument intéressant mais discutable. Sur les 38 tumeurs spontanées de souris normales de son élevage il n'a jamais observé un cas de tumeur multiples distinctes, par contre, il en trouve 6 chez ses animaux injectés.

Quoi qu'il en soit, les pathologistes allemands qui ont suivi les démonstrations successives d'Heidenhain ont d'une façon générale contesté ses conclusions sur le lien pathogénique entre les tumeurs humaines utilisées et celles obtenues chez les souris.

Mais les études se sont surtout multipliées dans ces dernières années, parallèlement au développement de nos connaissances sur les sarcomes de la poule. On s'est efforcé de reproduire ou de transmettre sans cellules des sarcomes et même des épithéliomes. Il faut citer surtout ici de nombreux mémoires, travaux de l'Institut du Cancer de Berlin (Blumenthal et ses collaborateurs, Auler, Fraenkel, etc.) qui s'échelonnent dans le *Ztschr. f. Krebsf.* depuis 1929. Les procédés utilisés ont été les suivants :

1^o Injection de sang prélevé tantôt au voisinage d'une tumeur greffée volumineuse, tantôt dans le cœur. Selon Blumenthal, pour que le sang soit pathogène, il faut attendre que la tumeur soit devenue volumineuse (noisette chez la souris, œuf chez le rat). Des globules rouges lavés se sont montrés actifs (études faites en particulier avec le sarcome S. 37 de l'Institut anglais du Cancer, qui, entre les mains d'autres auteurs, n'a pas donné les mêmes résultats). Par contre, Gross dans ses premières études faites à Cracovie, obtient le sarcome *avec le sang prélevé à une date plus précoce* (24 heures après la greffe).

Objections à ces divers travaux. L'absence complète dans le sang d'éléments néoplasiques n'a pas été établie rigoureusement. Les auteurs répondent que ces cellules cancéreuses mobilisées seraient en tout cas trop peu nombreuses, et ils invoquent sur ce point les conclusions discutables de Costa qui évalue à 100.000 le nombre minimum de cellules nécessaires à une greffe. Jonescu apporte des conclusions contraires : *il retrouve dans le sang du cœur centrifugé chez les souris greffées des éléments néoplasiques plus nombreux après la massage de la tumeur* et il leur attribue la transmission obtenue par les auteurs précédents qui ont cru réaliser une inoculation.

2^o *Emulsion d'organes divers* provenant d'animaux greffés.

Ayant constaté que le virus ou agent pathogène peut persister très longtemps dans les poumons des mammifères après

tentative d'hétéogreffe même négative, on a recherché dans les sarcomes des mammifères l'infectiosité des organes, constante chez la poule dès que le greffon a atteint un certain développement. Fraenkel et ensuite Gross ont pu ainsi obtenir par l'injection d'émulsion d'organes broyés, des résultats positifs. *Fraenkel souligne ici l'importance du tissu cérébral tandis que Gross la conteste.* Le poumon serait ordinairement actif et la rate négative. D'après ces faits, Fraenkel a développé son hypothèse d'un agent pathogène neurotrope ou « néoplasmatase » qu'il a essayé de vérifier à propos du sarcome des poules. (On pourrait également ici objecter la possibilité de la présence de cellules néoplasiques immigrées dans ces organes.)

3^o Injection d'émulsion d'embryons, provenant d'une femelle greffée. Un gynécologue italien Tesaurò, a obtenu avec cette technique des résultats intéressants. Il a utilisé des femelles de souris porteuses de cancer mammaire. Le tissu embryonnaire permit de reproduire la tumeur, mais le placenta donna des résultats négatifs. Mais comme il s'agit ici d'un épithélioma le mécanisme habituel de la greffe par des cellules passées dans le sang est certainement en jeu.

4^o La reproduction par injection de filtrat. Ce serait l'argument décisif, mais dans l'ensemble les résultats sont restés négatifs, si on met à part les cas isolés ou douteux dans des séries trop peu nombreuses. M^{me} Rhoda Erdmann, dans une note préliminaire, de 1926 suivie d'un mémoire détaillé en 1928, affirma avoir obtenu la transmission de la tumeur de Flexner-Jobling sur le rat avec une forte proportion de succès, en opérant sur des animaux dont le système réticulo-endothélial avait été préalablement bloqué à l'encre de Chine. Sur 30 rats, 12 auraient montré une tumeur et 10 de ces greffons auraient été transplantés. Fischer-Wasels et son élève Bungeler essayèrent de reproduire ces résultats avec un cancer de souris. L'échec fut complet sur 40 animaux, les autres avec, les autres sans blocage préalable. Blumenthal

a eu lui aussi par la même méthode des résultats négatifs. Par contre, Haagen, suivant la technique même de M^{me} Eerman aurait obtenu 4 résultats positifs sur 5 rats traités par une ayant reçu un filtrat de sarcome Jensen. Milone a repris à son tour la question sur le rat à l'aide de cette même tumeur de Jensen ; les 32 animaux injectés après blocage n'ont montré aucune tumeur *malgré une obseravation prolongée de plusieurs mois à un an.*

Mêmes divergences lorsqu'on cherche à transmettre la tumeur à l'aide de la rate des animaux porteurs d'une greffe. Blumenthal et Auler accusent une série de succès dans des cas où l'absence de métastases dans l'organe put être vérifiée (tumeurs variées et en particulier sarcome de Jensen).

En fait, Milone remarque que si Blumenthal et Auler ont bien réussi dans trois cas une transmission à l'aide du tissu splénique d'animaux sarcomateux, leur échec est resté complet avec la rate des rats porteurs d'épithéliome. Ils n'ont eu ici qu'un succès chez la souris.

Tinozzi, qui a tenté sous la direction de Blumenthal d'obtenir des tumeurs [en injectant du tissu de divers organes d'animaux porteurs de greffons, signale quelques résultats positifs avec transplantation du greffon, mais ces tumeurs paraissent par leur structure représenter de simples granulomes.

En résumé, jusqu'ici les diverses tentatives n'ont pas abouti à des résultats démonstratifs. Tout récemment la question vient d'être reprise par MM. Besredka et Gross, ce dernier étant venu continuer en France ses recherches commencées à Cracovie. A en juger simplement par la note préliminaire de ces auteurs, les faits nouveaux qu'ils apportent par rapport aux travaux antérieurs portent sur les points suivants.

a) Pouvoir pathogène du sang. S'observerait déjà 5 heures après la greffe au lieu de 24 heures.

b) Reproduction du sarcome par une émulsion ou bouillie

sarcomateuse incluse dans des petits sacs de collodion, introduits dans le péritoine. Méthode intéressante et qui avait malheureusement été trop négligée jusqu'ici dans les études de cet ordre. *Il faut toutefois pouvoir être certain que les sacs ne se sont pas rompus.* Les auteurs décriront sans doute leurs résultats avec précision dans un mémoire ultérieur.

c) Destruction du principe actif par la chaleur. Sur ce point, Woglom a déjà fait des réserves à propos d'une note antérieure de ces auteurs, cette inactivation traduirait simplement la lésion des cellules elles-mêmes.

d) Inoculation supposée par l'ingestion de lait renfermant du verre pilé mélangé au tissu néoplasique broyé. Dans un cas on a observé un sarcome bucco-maxillaire. Or, il est très vraisemblable qu'un fait de cet ordre doit résulter d'une déchirure de la muqueuse et représente plutôt une greffe. Sa production sans le recours au verre pilé aurait certainement une valeur démonstrative plus grande et encore n'exclurait-elle pas le mécanisme de la greffe. D'ailleurs, A. Peyron auquel les préparations ont été montrées considère que la structure est celle d'une simple greffe.

e) Il en est d'ailleurs de même pour les tumeurs reproduites dans l'intestin par injection de bouillie sarcomateuse au moyen d'une sonde, l'anus restant obturé avec du collodion pendant 24 heures. Sur 30 animaux, trois sarcomes obtenus avec en outre deux tumeurs épithéliales à l'oreille et au pli de l'aîne. (En fait ces dernières doivent représenter simplement des tumeurs spontanées.)

f) Injection sous-cutanée d'un filtrat sur bougie. Sur ce point capital l'échec a été complet, aucun sarcome n'a été obtenu, les auteurs signalent simplement deux tumeurs épithéliales de l'aisselle et du dos apparues au bout de 79 et 113 jours qui doivent représenter simplement des tumeurs mammaires spontanées. En somme, le point capital dans la critique des travaux de Besredka et Gross tient à l'aspect

spécial de la tumeur utilisée. Bien que désignée communément sous le terme de sarcome de Vienne, cette tumeur est un ancien épithélio-sarcome du laboratoire d'Ehrlich, remarquable par l'aspect uniforme, épithélioforme ou globuleux de ses éléments, qui serait en faveur de son origine épithéliale éventuelle. [Ce point d'ailleurs est difficile à établir rétrospectivement, Ehrlich dans sa description ne s'y étant pas attaché spécialement]. Même s'il s'agit comme dans les cas de cet ordre d'une simple transformation sarcomateuse du stroma, Peyron considère comme peu vraisemblable *a priori*, la production d'un type sarcomateux aussi particulier après une seule injection de virus éventuel. Nous nous bornons à de simples réserves d'ordre général, à la critique de ces travaux et il convient d'attendre pour une étude détaillée le mémoire sans doute prochain de Besredka et Gross. Mais on peut, nous semble-t-il, conclure déjà que la démonstration décisive d'un agent pathogène filtrant dans les tumeurs des mammifères n'a pas encore été apportée.

Il nous reste maintenant à envisager une lésion spéciale du chien occupant provisoirement une place intermédiaire entre les simples processus infectieux et les tumeurs : c'est le sarcome vénérien ou maladie de Sticker développé sur le pénis et dans le vagin sous forme de nodules et d'excroissances papillaires. Depuis les premières observations de Nowenski (1876) et de Wehr (1888), il a fait l'objet de nombreuses observations (Sticker, Smith et Washbourn, White, Beebe et Ewing, etc.) la plus récente est celle de Stubbs et Furth (*Am. J. of Path.*, mars 1934) à laquelle on se reportera pour la bibliographie. Signalée dans divers pays (France, Russie, Angleterre, Allemagne, États-Unis) elle est plus fréquente que ne l'indiquent les statistiques, les éleveurs sacrifient rapidement leurs animaux pour éviter la contagion. Stubbs et Furth signalent seulement 5 cas en 3 ans sur 30.000 chiens amenés à la consultation.

Macroscopiquement, les nodules ou végétations sont fermes blanc-grisâtre. Histologiquement : ils montrent une structure des plus uniformes, cellules rondes un peu plus volumineuses que les lymphoblastes avec des noyaux vésiculeux, un cytoplasme abondant, légèrement acidophiles. Lorsqu'elles sont serrées les unes contre les autres elles peuvent offrir un aspect épithélioforme. Stubbs et Furth insistent sur l'absence de toute différenciation ou maturation permettant de préciser leur nature. On observe de préférence dans les vieilles tumeurs, quelques amas lymphocytaires, mais ils proviennent d'une infiltration secondaire. Le stroma lorsqu'il est abondant conduit à des apparences alvéolaires.

La transmission par les rapports génitaux est établie à la fois par la clinique et l'expérimentation. Les greffes positives de ce sarcome, d'aspect globo-cellulaire peuvent être obtenues en des points divers (tissu sous-cutané, péritoine, pli de l'aîne) et leur croissance est plutôt lente. Stubbs et Futh ont tenté sans succès d'inoculer à un animal déjà porteur de la lésion spontanée les fragments provenant d'un autre cas. Une tumeur du pénis a pu être transplantée pendant trois ans, donnant 11 passages) leur pourcentage de greffes positives a varié de 20 à 100 % avec délai d'apparition de (18 à 77 jours) elles atteignent de 4 à 10 centimètres de long mais régressant chez la plupart des animaux de 1 à 8 mois après leur développement.

Les métastases n'ont été observées que dans un cas par les auteurs américains (petites tumeurs sur la conjonctive oculaire, la paroi thoracique et le ganglion poplité chez un animal qui avait été inoculé à l'aîne). Les inoculations intra-veineuses ont donné des résultats positifs (généralisation viscérale sur de nombreux points, adénopathie, noyaux sous-cutanés).

Les scarifications simples (pénis) donnent également des résultats positifs. Mais les expériences les plus intéressantes

ont porté sur la transmission éventuelle par un filtrat acellulaire.

Les résultats restèrent négatifs avec l'émulsion conservée dans la glycérine, les filtrats sur bougie Berkefeld et avec des fragments congelés à l'air liquide. L'action nocive de la chaleur serait plus marquée et rapide d'après les auteurs américains (stérilisation après 1 h. 1/2 à 50° que pour Sticker (qui a obtenu des succès avec des fragments tenus à 52° pendant 2 heures). De l'ensemble de ces faits, les auteurs américains concluent que la transmission s'effectue par la greffe habituelle et ils mettent en doute les observations antérieures favorables à un agent filtrant. Ils n'ont pas étudié l'hétérogreffe au renard qui était prouvée par les études antérieures. Mais ils l'ont tentée sans succès sur des souris préalablement soumises aux rayons X pour diminuer leur résistance. Les greffons après une période d'accroissement temporaire ou apparent de 9 jours ont toujours régressé rapidement.

Tel est le bilan actuel des études expérimentales, sur l'affection. Stubbs et Furth n'ayant jamais observé l'évolution vers le lymphocyte typique écartent le terme de lymphosarcome; et n'envisagent pas le lien génétique avec des éléments histiocytaires ou macrophagiques, ils ne retrouvent pas d'autre part les criteriums habituels de l'endothéliome sanguin et considèrent finalement la lésion comme sarcome. A vrai dire, ces conclusions ne nous paraissent pas absolument satisfaisantes, car la tumeur a malgré tout, une physionomie spéciale.

Quoiqu'il en soit, le seul point qui nous intéresse ici est de noter que cette lésion n'aurait pas en faveur de la doctrine de l'origine infectieuse la valeur qu'on lui avait

(1) On sait qu'un abaissement de température (20° au-dessus de 0) tue les cellules de mammifères, laissant au contraire intacts bactéries et virus. Néanmoins Cramer a montré que la congélation n'empêche pas la transmission du sarcome de souris.

d'abord attribuée. Il existe bien une lésion à virus filtrant démontrée, le mysome infectieux du lapin connu depuis les études de Samarelli, et Shope vient de décrire récemment (*J. of exp. Med.* 1932 L. 56) une autre variété de granulome

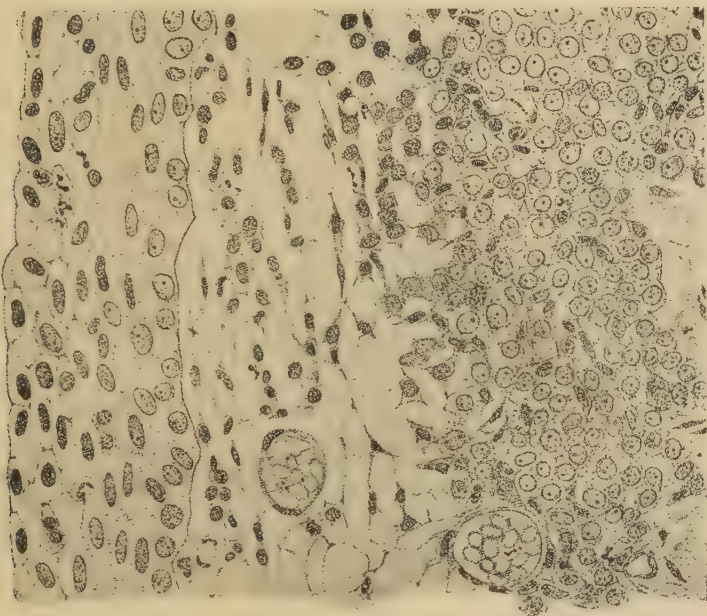


FIGURE 42. — Empruntée au 2^e rapport de l'Institut anglais du Cancer 1905. Tumeur infectieuse de la chienne. Vue prise à la périphérie d'un nodule primitif du vagin au voisinage de l'épithélium de revêtement et montrant selon Bashford la transformation néoplasique progressive des éléments conjonctifs.

qui lui est comparable. Ici, les émulsions glycélinées se montrent actives et on démontre que le virus fait proliférer les cellules de l'hôte dans la fréquence empruntée.

Nous donnons, dans la figure 42, d'après Bashford, une vue histologique d'un noyau vaginal primitif de sarcome infectieux de la chienne. Cet auteur (1905) envisageait à cette époque la genèse par inoculation et soulignait dans les premiers stades de la tumeur la dégénérescence rapide des

éléments du greffon primitif. En résumé, ici, comme dans la question de l'origine générale infectieuse des sarcomes, de nombreux points restent incertains et appellent des investigations nouvelles, basées sur un contrôle histologique rigoureux et une analyse minutieuse des évolutions expérimentales.

CONCLUSIONS

1° Le nombre des tumeurs de poule reproduites par greffe ou injection de filtrat, s'élève actuellement, pour l'ensemble des laboratoires ou instituts à 32 cas parmi lesquels deux fibromes, un chondrome, deux ostéo-chondromes, quatre fibrosarcomes, 21 sarcomes malins, un endothéliome, et une tumeur ovarienne considérée comme tératome, mais représentant peut-être l'épithéliome ovarien du type habituel.

A ces cas groupés dans un tableau synoptique, on peut en ajouter deux autres, de fibro-sarcomes, un du laboratoire de Murphy et un de l'Institut Anglais (Foulds) sur lesquels nous n'avons pas retrouvé de détails.

2° La comparaison des cas de sarcomes dont la reproduction a été obtenue, et de ceux, beaucoup plus nombreux où elle n'a pu l'être ne montre pas de caractères distinctifs. L'échec est dû simplement à des particularités accidentelles (autolyse, nécrose, pièce d'autopsie, etc.). La notion capitale de la filtrabilité s'applique ainsi à tous les sarcomes du coq et de la poule et probablement aux sarcomes des oiseaux en général. Il n'y a pas lieu d'envisager l'existence d'un type sarcomateux qui, s'identifiant à celui des mammifères par l'absence de filtrabilité, serait susceptible d'être opposé à la tumeur de Rous qui représenterait alors un simple gra-

nulome infectieux. Il convient donc, sans vouloir diminuer aucunement le grand mérite du biologiste américain, d'abandonner désormais l'expression de tumeur de Rous comme susceptible de laisser croire à tort qu'il s'agit d'une variété spéciale.

3^o Les homologues avec les sarcomes des mammifères et de l'homme sont actuellement établies par l'évolution générale (en particulier, les métastases par voie sanguine) par l'histogenèse et les résultats des cultures de tissus. Les éléments néoplasiques appartiennent à deux groupes : d'une part, les fibroblastes conjonctifs de l'autre, des éléments amiboïdes ou globuleux provenant probablement des macrophages et monocytes. Le rôle de ces derniers dans l'inoculation et la transmission du facteur sarcomatogène filtrant est probable mais on ne peut considérer comme établie leur transformation en éléments fuso-cellulaires. Envisagée par Carrel elle reste discutée. Elle ferait du sarcome une sorte de monocytose et du monocyte lui-même un élément protéiforme. Le cas spécial d'endothéliome de Murray et Begg peut être invoqué en faveur de cette interprétation.

4^o Le seul caractère distinctif par rapport aux sarcomes des mammifères résulte de la genèse directe de certaines métastases aux dépens du tissu conjonctif des organes sous l'influence du virus en circulation. Mais ce fait peut s'expliquer simplement par la séparation de la cellule et de l'agent pathogène.

5^o On doit écarter définitivement l'hypothèse de certains pathologistes considérant le sarcome greffable, en particulier le type Rous, comme de simples granulomes, et on ne saurait invoquer en sa faveur les données récentes sur les liens avec les processus leucémiques.

6^o On tend de plus en plus à admettre les liens étiologiques entre les diverses variétés d'hyperplasies leucémiques du

système lymphoïde et myéloïde et la sarcomatose spontanée. Les deux variétés de lésions peuvent coexister et peut-être même se transformer l'une dans l'autre et vice versa. Toutefois il y a lieu d'être prudent dans l'assimilation au sarcome des diverses néoformations réactionnelles des éléments lympho-conjonctifs au cours de la leucémie. La greffe représente provisoirement le critérium des lésions sarcomateuses vraies.

7° Les sarcomes expérimentaux du goudron dont jusqu'ici, l'identité avec les sarcomes spontanés restait discutable peuvent en être rapprochées depuis que McIntosh a obtenu leur reproduction par filtrat dans une série de souches. Néanmoins ces homologues ne sont pas absolues et appellent de nouvelles investigations en ce qui concerne en particulier le pouvoir pathogène du sang et la genèse directe consécutive des métastases.

8° Les auteurs, en particulier Murphy, qui considèrent que l'agent pathogène est de nature purement chimique (enzyme ou diastase) invoquent les faits suivants : résistance aux U. V. , bien plus marquée que celle des bactéries, des bactériophages et de divers virus, modalités de l'absorption, résultats de la dialyse électrique, celle-ci donnant un précipité qu'on peut séparer pour le redissoudre et le reprécipiter à nouveau sans altérer son pouvoir pathogène. L'existence d'une substance inhibitrice dans les tissus normaux du poulet et les caractères spéciaux ou incomplets des anti-corps provoqués.

9° Toutefois l'hypothèse d'un virus est actuellement la seule expliquant facilement la multiplication très rapide de l'agent pathogène dans la tumeur greffée, et l'infectiosité consécutive du sang. On peut invoquer également en sa faveur la spécificité relative des réactions d'immunité qui, dans certains cas s'exercent seulement vis à vis d'une souche

déterminée. Ce fait ne concorde guère avec l'hypothèse envisagée par Murphy d'un agent inhibiteur unique d'ordre général élaboré par les tissus normaux.

10° L'hypothèse de Gye associant à l'action du virus celle d'une substance chimique spécifique est aujourd'hui abandonnée.

VU :

Le Président de la Thèse,

CHAMPY.

VU :

Le Doyen,

G. ROUSSY,

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

I. — MONOGRAPHIES GÉNÉRALES

A. — Tumeurs spontanées seulement.

MAKOWER. — *Thèse Paris*, 1934, Méd. (Revue critique avec bibliographie complète).

REITSMA. — *Thèse vétérinaire*, Utrecht, 1929.

Mc GOWAN. — *On Rous, Leucotic and allied Tumours in the fowl*, chez Lewis, Londres, 1928 (porte sur quelques points seulement).

B. — Etude expérimentale.

LLAMBIAS, J.O. BRACHETTO-BRIAN. — *El sarcoma infeccioso de la Gallina*. Buenos-Aires (1924). Exposé des recherches personnelles, pas de bibliographie.

II. — ETUDES DE L'INST. ROCKFELLER.

PEYTON et ROUS. — A transmissible avian neoplasm (*The journal of experimental medecine*, 1910, t. XII, 305).

— Transmission of a malignant new growth by means of a cell free filtrate (*The journal of the Americ. Medec. assoc.*, I, 1911, t. LVI).

ROUS-MURPHY et TYTLER. — The role of injury in the production of a chicken sarcoma by a filtrable agent (*Journ. of the Americ. medic. assoc.*, juin 1912, t. LVIII).

— *b* A filter agent the cause of a second chicken Tumor; osteochondroma (*Journ. of the Americ. medic. assoc.*, novembre 1912, t. LIX).

ROUS et LINDA (B.), LANGE. — Sarcome vasculaire. Troisième tumeur transplantable de la poule due à un virus filtrant (*Journ. of experim. medec.*, t. XVIII, n° 6, décembre 1913, p. 651 à 665).

ROUS et MURPHY. — *a*) Variations in a chicken. Sarc. caused by a filtrable agent (*Journ. of experim. medec.*, 1913, XVII, n° 2).

— *b* Resistance to a tumor producing agent as distinct resistance to

- the implanted tumor cells (*Journ. of experim. medec.*, 1913, t. XVIII, n° 4).
- TYTLER (W. B.). — A transplantable new growth of fowl producing cartilage and bone (*Journ. of experim. medic.*, 1913, t. XVII, n° 4, p. 466).
- ROUS (P.) et MURPHY (J.-B.). — On the causation by filterable agents of Three Distinct chicken Tumors (*Journ. Exp. Med.*, 19, 56, 1914).
- ROUS et ROBERTSON (O.-H.) et OLIVIER (J.). — Experiments of the production of specific antisera for infections of unknown cause (*Journ. of experim. med.*, 1919, t. XXIX).
- ROUS. — On certain spontanous chicken tumors as manifestation of a single disease. Première partie. Tumeur n° 38, *Journ. of Experimental medecine* (1914), t. XIX (1), p. 570.
- LINDRE B. LANGE. — *Ibidem*, 2^e partie (Tumeur, n° 43), p. 577.

III. — TRAVAUX DE L'INSTITUT ANGLAIS DE CANCER.

- BEGG (A.-M.). — A filterable endothelioma of the fowl. Notes préliminaires: *Brit. of Exp. Path.*, 147, 1927 et *Lancet*, t. I, 912, 1927). Mémoire détaillé dans le IX^e rapport de l'Institut angl., 1930).
- MURRAY (J.-A.) et BEGG (A.-M.). — Histology and histogenesis of a filterable endothelioma of the fowl. (*id*, IX^e rapport).
- V. également pour l'endotheliome de MURRAY-BEGG :
- GUÉRIN (M) et BOUCIN (C.). — *Ass. fr. cancer*, XXI, n° 7 (1923), p. 518.

IV. — TRAVAUX JAPONAIS

- FUJINAMI et INAMOTO. — Ueber Tumortransplantation Kyoto-Igaku-Sassi, 7, H. 3, 1910. *Gann. (jap.)* 3, H, 1, 1909 ; *Jap. Ges. f. Krebsf.*, 1909.
- Transplantable Hühnergeschwülste *Gann (Jap.)*, 6, 1912. *Verh. jap. Ges. Path.*
- Ueber die Transplantation der Hühnergeschwülste *Gann. (Jap.)* 913, 14-27.
- Ueber Geschwülste bei japanischen Haushühnern, insbesondere über einen transplantablen Tumor *Z. f. Krebsf.* XIV, 194 (1914).
- *Fujinami, A. und T. Kato*, 1915. Ueber transplantablen Hühnertumor, V. Mitteilung. *Verh. jap. path. Gesellsch.*, V, 131.
- 1919. Ueber die transplantable Hühnergeschwulst, VIII. *Mitteilung. Deutsch. Zeitschr. Chir.*, CLI, 242.

- 1916. Ueber transplantablen Hühnertumor, VI. Mitteilung. *Verh. path. Gesellsch.*, VI, 152.
- KATO (T.). — 1915. Zur Morphologie eines transplantablen Hühnerfibroms. *Verh. jap. path. Gesellsch.*, V, 133.
- KUBO (H.). — 1923. Ueber einen neuen Stamm von transplantabler Hühnergeschwulst. *Trans. Jap. Path. Soc.*, XIII, 193.
- UAMAMOTO (K.). — 1918. Ein neuer Fall von impfbarer Hühnergeschwulst. *Verh. jap. path. Gesellsch.*, VIII, 239.
- HAYASHI (N.). — 1925. Einige experimentelle Untersuchungen von Hühnergeschwülsten. *Verh. jap. path. Gesellsch.*, V, 130.
- HAYASHI (N., T.) MUKOYA and OSHIMA. F. — 1918. Einige neue experimentelle Versuche mit Hühnergeschwülsten. *Verh. jap. path. Gesellsch.*, VIII, 240.
- MUTO. — 1915. Ueber das transplantable Osteochondrosarkom eines Huhns. *Verh. jap. path. Gesellsch.*, V, 127.
- 1916. Über transplantable Hühnergeschwülste, II. Mitteilung. *Verh. jap. path. Gesellsch.*, VI, 151.
- OGATO (T.) and H. ISHIBASHI. — 1916. Ueber das Hühnersarkom. II. Mitteilung. *Verh. jap. path. Gesellsch.*, VI, 149.
- OKAMOTO (Y.) and YOSHIDA (S.). — 1915. Weitere Studien über in Nagoya gefundene transplantable Hühnersarkome. *Verh. jap. path. Gesellsch.*, V, 129.
- OSHIMA (F.). — 1919. Ueber einen Stamm (Stamm Oshima) von transplantablen Hühnersarkomen. *Verh. jap. path. Gesellsch.*, IX, 147.
- 1920. Experimental studies concerning the transplantable tumor of fowl. *Verh. jap. path. Gesellsch.*, X, 199.
- 1921. Untersuchung über das Hühnersarkom. *Trans. Jap. Path. Soc.*, XI, 168.

V. — TRAVAUX DU LABORATOIRE PEYRON

- PAINE et PEYRON. — *C. R. Acad. de 1919. Bull. Assoc. cancer*, juin 1919, p. 110
- *Comp. rend. soc. biol.*, 1921, p. 19-22.
- PEYRON. — Sur l'évolution néoplasique des fibres musculaires striées dans le sarcome infectieux des oiseaux (*Bulletin Ass. fr. pour l'étude du canc.*, janvier 1921).
- Sur l'historique et l'évolution de quelques notions fondamentales dans l'étude expérimentale du cancer (*Bull. de l'Ass. fran. pour l'étude du Cancer*, novembre 1921).
- *Comp. rend. Soc., biol.*, 29 avril (Tumeur intrapéritonéale).

VI. — ETUDES DE PENTIMALLI

- PENTIMALLI (F.). — Lesioni dei tessuti come fattori di sviluppo dei tumori sperimentali. Sperimentale (*Arch. di Biol. normale e patol.*, Anno LXX, fasc. III-IV, Maggio-Agosto, 1916).
- Quinto tumore trapiantabile Essiccabile e filtrabile dei polli (*Rendiconti della R. Accademia dei Lincei*, vol. XXV, série 5^a. 2^e sem., fasc. 10. Seduta del, 1916).
- Tumori dei polli. — Comunicazione. Suì primissimi stadi di sviluppo del sarcoma e dell'osteocondra sarcome trapiantabili (*Arch. di Biol. nor. e patol.*, Ann. LXXI, fasc. I-II, Maggio, 1917, p. 53).
- Sulla vera natura neoplastica dei sarcomi sperimentali dei polli (*Arch. di Biol. nor. e patol.*, Ann. LXXI, fasc. I-II, Maggio, 1917, p. 136).
- Azione di alcune sostanze chimiche sulla capacità di trapianto dei tumori dei polli. *Riforma Medica*, Anno XXXIII, n° 15, 1917).
- Sull'infettività del sangue dei polli Affetti da tumor sperimentali (*Rendiconti della R. Accademia dei Lincci.*, vol. XXVIII, série 5^a, fasc. 10, 1919).
- Ueber die Elektifwirkung des Virus des Hühnersarcoms (*Zeitschr. f. Krebsf.*, 1924, vol. XXII, p. 74).
- *Biologische Untersuchungen über Adsorption des Agens des Hühnersarkoms. Abdruck aus Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, Danzig, 1927, 8-10 Juni.*
- Ricerche sulla natura del virus del sarcoma di Rous. Experimenti di controllo ai lavori di Gye edì Carrel. Lo spermental (*Archivio di Biol. normale et patologica*, Florence 1926, 80, n°s 5-6, p. 623-637).

VII. — TRAVAUX DE TEUTSCHLÄNDER

- TEUTSCHLÄNDER. — Neuer übertragbarer Hühnertumor (*Beitr. z. patol. Anat.*, t. LXIX, 1921).
- Ueber die Biologie meines übertragbaren Hühnersarkoms (*Zeitsch. f. Krebsf.*, t. IIa, 1923).
- Ueber die angeblich zellfreie Uebertragung der Hühnersarkome. (*Z. f. Krebsf.*, XX, 4, 1923).
- TEUTSCHLÄNDER et WERNER. — Methoden der Tumorforschung. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 10, Liefg. XLIII, 1930.
- TEUTSCHLÄNDER. — Zwei Fälle von malignem hämoblastischen Reticulo endotheliom der Bursa Fabricii nach Impfung mit Roustumormaterial. *Z. f. Krebsf.*, XXXII, 65, 1930.

VIII. — AUTRES CAS DE TUMEURS GREFFÉS

- C.-H. ANDREWES. — The transmission of fowl-tumours to pheasants. *The Journ. of Pathol. and Bacteriology* (1932) t. XXXV, 1, p. 407.
- BAKER (S.-L.). — 1931. Transplantation of a teratomatous ovarian tumor in the fowl. *Lancet*, 1, 742.
- ROFFO (F.). — 1923. Sarcoma de Gallina a cellulas rotondas transmissibile. *Mun. Inst. Med. Exp.*, Buenos-Aires, 1932.
- TROISIÉR (Jean). — Etude expérimentale de la sarcomatose spontanée des poules. *Bull. Assoc. franç. du Cancer* (1934), t. XXIII, n° 3, p. 225.

IX. — DIVERS

Métastases.

- PENTIMALLI (F.). — Ueber Metastasenabildung beim Hühnersarkom (*Zeitsch. f. Krebsf.*, 1925, 62-73).
- TADENUMA. — Untersuchungen über die Metastase von Hühnersarkom zweiter Typus von Fujinami und Kato (*Zeitsch. f. Krebsforschung*, t. XX, s. 394, 1923).

Affections intercurrentes.

- TEUTSCHLÄNDER. — Zur Lehre vom « Antagonismus » zwischen Tuberkulose und Krebs. Durch Tuberkuloseinfektion experimentell erzeugte Immunität gegen das Roussarkom (*Zeitschr. f. Krebsf.*, XXX, 498, 1930).
- BAYON (N.-B.). — On the influence of spirochaetal infection on Rous-sarcoma in the fowl (*Parasitology*, p. 119, 1928. *Can. Rev. L. A. C.*, p. 204, 1929).

Pouvoir pathogène du sang et des liquides humoraux.

- LEWIS (M.-R.) and ANDERVONT (H.-B.). — 1926. The serial transmission of chicken tumors by means of injection of the white blood-cells and the plasma. *Amer. Journ. Hyg.*, VI, 498.
- RAGNOTTI (E.). — 1929. Ueber die Infektiosität des Blutes von mit Rous-sarkom behafteten Hühnern. *Zeitsch. f. Krebsf.*, XXIX, 540.

Hérédité.

- IKEDA (T.). — 1930. An experimental study on the heredity of fowl sarcoma. *Sai-i Kwai Med. Journ.*, XLIX, 10.

Rayons X et Radium.

- BAKER et PEACOCK. — *Brit. Journ. of exper. path.*, 1926, t. VII, p. 310.
GALLOWAY, LACASSAGNE et LEVADITI. — *C. R. Soc. Biol.*, juillet 1927, t. XCVII, p. 336.
ILLINGWORTH (C.-F.-W.). — The effect of ultra-violet rays on the Rous-chicken Sarcoma (*J. of Path. and Bact.*, 30 : 365, 1927).
MOTTRAM. — *The Lancet*, 1926, p. 1266.
PENTIMALLI. — *C. R. Congrès du Cancer*, Strasbourg, 1923, p. 58.
PEYRON. — *C. R. Acad. des Sc.*, 1927, t. CLXXVII, p. 1341.
RUSS et SCOTT. — *The Lancet*, 1926, t. CCXI, p. 374.
SANTESSON (L.). — Effect of X-ray irradiation on in vitro cultures of chicken fibroblast and Rous-sarcoma. *Upsala Läkaref, Förhandl.*, XXXIV : 591, 1928-1929.

Chimiothérapie.

- WATTERMANN (N.). — L'action de quelques composés du plomb sur le sarcome de Rous (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. XCIV, p. 724).

Résistance-Immunité.

- ANDREWES (C.-H.). — The immunological relationships of fowl tumors with different histological structure. *Journ. of Pathol. and Bacter.*, 1931, XXXIV, p. 91.
AOYAGHI. — Über die zum Herbeiführen grösster Phagocytose erforderliche Abkochungs-dauer des Hühnermyxosarcoms. *Arch. Jap. Chir.*, VII, 175 (1930).
FISCHER (A.). — 1927. Untersuchungen über die natürliche Immunität gegen Rous-Sarkom. *Zeits, Krebsf.*, XXIV, 580.
FRÄNKEL (E.). — Untersuchungen über das Immunitätsproblem beim Roussarkom des Huhnes, VIII *Mitt. Zeitsch. f. Krebsf.*, XXIX, 501 (1929).
HAWKINS (J.). — 1928-29. Resistance of causative agent of chicken tumor to certain organic solvents compared with vaccine virus and herpes fibrilis virus. *Proc. Soc. Eup. Biol. Med.*, XXVI, 480.
KERGUNTUL (R.). — *La greffe des tumeurs malignes entre espèces animales distinctes*. Ses difficultés et les éléments biologiques du problème. Etude critique. Monographie 15 du Labor Peyron chez Le François, Paris, 1933.
MUELLER (J.-H.). — 1931. The effect of alexin in virus-antivirus mixtures. *Journ. Immunol.*, XX, 17.
MURPHY, STURM, FAVIELLI, HOFFMAN and CLAUDE. — Idem V. Antigenic properties of the chicken tumor: *J. Exp. Med.*, LVI, 117, 1932.

- MURPHY and STURM. — Properties of the causative agent of a chicken tumor IV. Association of an inhibitor with the active principle. *J. Exper. Med.*, LVI, 107, 1932.
- PECHENARD (Marguerite). — Sur un cas de greffe du sarcome infectieux de l'oiseau à évolution particulièrement lente *B. A. C.*, VII, p. 377 (1926).
- ROUS (P.). — 1913. Resistance to a tumor-producing agent as distinct from resistance to the implanted tumor cells. Observations with a sarcoma of the fowl. *Journ. Exp. Med.*, XVIII, 416.
- SITTENFIELD (M.-J.). — A Tumor-inhibiting substance in the Rous chicken sarcoma. *Am. J. Roentgenol.*, XXVI, 750, 1931.
- SUGIURA (K.). — Action of enzymes on causative agent of chicken sarcoma. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1932, XXIX, p. 459.
- WOLLMAN, (E.) and URBAIN (A.). — 1927. Bactériophagie et tumeurs filtrables. Réaction de fixation dans le sarcome de Rous. *C. R. Acad. Sc.*, CLXXXIV, 120.
- WOGLOM (W.-H.). — 1915. The immunological relations of the Rous chicken sarcoma. *Journ. Exp. Med.*, XXII, 154.
- YOSHIKAWA (H.). — 1927. Immunological studies on fowl sarcoma. *Trans. Jap. Path. Soc.*, XVII, 547.
- Effects of « anti-serum » on the growth of transplanted fowl sarcoma. *Trans. Jap. Path. Soc.*, XVIII, 626.
- 1929. *Immunologische Studien über das Hühnersarkom*. Gann., XXIII, 79.
- YOSHIKAWA (H.) and ISHIMOTA (N.). — 1929. Influence of organ extracts of rabbits immunized with chicken sarcoma upon the growth of implanted chicken sarcoma. *Trans. Jap. Path. Soc.* XIX, 623.

XI. — SEROLOGIE

- ANDREWES (C.-H.). — *The Journal of Pathol. and Bacteriology* (1928), XXXI, 671.
- ANDREWES (C.-H.). — *Lancet*, I, 989 (1931).
- ANDREWES (C.-H.). — Some properties of immune sera active against fowl tumour viruses. *The Journal of Path. and Bacter.* (1932), XXXV, 1, p. 243.
- GYE and PURDY (W.-J.). — *The cause of cancer*, p. 354, etc. (1931).
- GYE and PURDY. — The infective agent in tumour filtrates; a further investigation by means of antisera to normal tissues. *Brit. Jour. Exp. Path.* (1933), XIV, 250.
- MURPHY, HELMER, CLAUDE and STURM. — (1931) *Science*, LXXIII, 266.

- PURDY (W.-J.). — The Fujinami myxosarcoma in ducks : Resistance to reinfection. *Brit. Journ. Exp. Path.* (1933), XIV, 297.
— *Ibidem* (1932); XIII, 467 ; (1933), XIV, 9 ; (1933) XIV, 240.
ROUS PEYTON, ROBERTSON, OSWALD (H.) and OLIVER (J.). — Experiments of the production of specific antisera for infections of unknown cause.
— The production of a serum effective against the agent causing a chicken sarcoma (*The Journal of Exper. Med.* (1919), I, XXIX, p. 305.
SITTENFIELD (M.-J.), JOHNSON (B.-A.), and JOBLING (J.-W.). — (1931) *Am. Journ. Cancer*, XV, 2275.

XII. — GREFFES. HÉTÉROGREFFES

- ARAI (K.). — 1921. Ueber die Implantation des Hühnersarkoms in das Hühnergehirn. *Trans. Jap. Path. Soc.*, XI, 164 et 1923, t. XIII, 222.
FUJINAMI (A.). — 1930. On the pathology of transplantable chicken sarcoma. *Gann.*, XXIV, 281.
ISHIMOTO (N.). — 1931. Immunological studies on fowl sarcoma. V Report. The effect of serum obtained from naturally immune fowl upon the growth of fowl sarcoma. *Gann.*, XXV, 83.
JOBLING (J.-W.), SITTENFIELD (M.-J.) and JOHNSON. — Fate of the active agent in the chicken sarcoma in mixtures containing inhibiting substances. *Proc. Soc. Exp. Biol and Med.*, XXVIII, 796, 1931.
FUJINAMI (A.) et HATANO. — Contribution of the pathology of heterotransplantation of tumor. *Gann.*, 23 : 67, 1929 (*Z. f. Krebsfor.*, XXXII, n° 3, p. 16, 1930).
FUJINAMI (A.) et KITASU SUZNE. — Contribution to the pathology of tumor growth. Experiments on the growth of chicken sarcoma in the case of heterotransplantation (*Trans. Jap. path. Soc.*, XVIII, 616, 1929).
GYE (W.-E.). — 1931. A note on the propagation of Fujinamis fowl myxosarcoma in ducks. *Brit. Journ. Exp. Path.*, XII, 93.
DES LIGNERIS. — On the transplantation of Rous fowl sarcome I. into guinea fowls and turkeys. *Am. J. of Cancer*, 1932, XVI, p. 307.
MILONE (S.). — 1928. Innesti a zig-zag di sarcoma Peyton Rous fra pollo e ratto. *Arch. Sci. Med.*, LII, 362.
NAKAMURA (M.). — Some experiments on the heterotransplantation of tumor (*Trans. Jap. Path. Soc.*, XVIII, 574, 1929 : *Z. f. Krebsf.*, XXXI, n° 4, 1930, p. 43).
ROSKIN (Gr.). — Die Heterotransplantation der bösartigen Geschwulst. (*Zeitschr. f. Krebsfor.*, XXIV, 545, 1927).

- PURDY (W.-J.). — The Hetero-transfer of Two Filterable Tumors : An Investigation by Means of Resistance Induced by Embryo Tissue. *The Brit. Journ. of Exper. Pathology*, vol XIV, n° 1, February 1933.
- SANO (A.). — 1931. The relation between the heterotransplantation of tumor and the internal secretion. Heterotransplantation of chicken sarcoma in cold-blooded animals. *Trans. Jap. Path. Soc.*, XXI, 777.

XIII. — ETUDE CYTOLOGIQUE

- BORREL (A.). — 1926 : Cytologie du sarcome de Peyton Rous et substance spécifique. *R. C. Soc. Biol.*, XCIV, 500.
- HADDOW. — 1933. *J. Path. a. Bact.*, XXXVII, p. 149.
- McJUNKIN (F.-A.). — *Journ. Cancer Research.*, 1928, XII, 47.
- ROSKIN (G.). — Cytologie des Hühnersarkoms. *Virchow's Arch.*, CCLXI, 919.
- ZWEIBAUM (Jules). — Recherches cytologiques sur les cellules du sarcome de Rous cultivées in vitro. *Arch. f. exper. Zellforsch.*, XIV, 358-390, 1933 ; *Anal., A. J. of C.*, p. 652, vol. 20, mars 1934.

XIV. — TECHNIQUE DE LA FILTRATION. ADSORPTION DIMENSIONS MOLÉCULAIRES, pH, etc.

- GYE (W.-E.) and ANDREWS (C.-H.). — A study of the Rous fowl sarcome n° 1. Filtrability. *Brit. Journ. Exp. Path.* (1926), VII, 81.
- GYE (W.-E.) and PURDY (L.-J.). — The Rous sarcome n° 1. Loss of filtrate activity at incubator temperature : Protection by means of hydrocyanic acid. *Brit. Journ. Exp. Path.* (1920), XI, 282.
- ISHIBASHI (M.) and OGATO (T.). — 1915. Ueber das sogenannte filtrierbare Agens des Hühnersarkoms und andere Tiergeschwülste. *Verh. jap. path. Gesellsch.*, V, 134.
- JUNG (G.). — 1923. Untersuchungen über die Anwesenheit von Zellen in Membranfiltraten des übertragbaren Hühnersarkoms. *Zeitsch. f. Krebsf.*, XX, 20.
- LEWIS (M.-R.) and MICHAELIS (L.). — 1928. The range of hydrogen ion concentration of certain buffer solutions in which the chicken-tumor virus retains its activity. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, XLIII, 92.
- LEWIS (M.-R.) and MENDELSON (W.). — Salting Out of Causative Agent of Chicken tumor with globulin Traction of Berkefeld Filtrate of Tumor. *Ann. J. Hygiène*, XII, 686, 1930.
- MACHEBEUF (M.), BASSET (J.) et LÉVY (G.). — Influence des pressions

- très élevées sur les diastases et sur les toxines microbiennes. *Bull. de la Soc. Philomathique de Paris*, 1933, t. CXVI (extrait).
- MILONE (S.). — 1928. Sull' assorbimento superficiale dell'agente del sarcoma dei polli di Peyton Rous. *Arch. Sci. Med.*, LVI, 321.
- MURPHY, STURM, CLAUDE and HELMER. — Properties of the causative agent of chicken Tumor. III. Attempts at isolation of the active principle. *J. Exp. Med.*, LVI, 91, 1932.
- NAKAHARA-WARO. — Survival of the cells of a chicken sarcoma through the process of dessiccation or glycerination. *Gann.*, XX, 13, 1926.
- Demonstration of the filterable cells of the Rous chicken sarcoma. *Gann.*, XX, 27, 1926.
- Effect of mechanical injury on desiccated chicken sarcoma. *Proc. of the imp. acad.*, IV, 73, 1928. *Japan. med. world*, VIII, 57, 1928.
- The nature of the entity transmitting chicken sarcoma, as evidenced by experiments on desiccated sarcoma tissue. *Gann.*, XXII, 1, 1928.
- NAKAHARA (W.) and NAKAJIMA (H.). — 1931. Strictly cell-free transmission of the Rous chicken sarcoma. *Gann.*, XXX, 131.
- NAKAHARA (W.) and SUMI (M.). — 1927. The alleged enzyme-like nature of the so-called causative agent of a chicken sarcoma. *Sci. Rep. Gav. Inst. Inf. Dis.*, Tokyo, VI, 273.
- ONO (K.). — 1926. Untersuchungen über die Filtrierbarkeit des Hühnersarkomagens mittels der Ultrafiltration. *Trans. Jap. Path. Soc.*, XX, 42; Also, *Gann*, XX, 42.
- PIRIE (A.). — 1931. Adsorption experiments with the Rous sarcoma virus. *Brit. Journ. Exp. Path.*, XII, 373.
- PULCHER (C.). — 1930. Ueber die Adsorption des Roussarkomvirus seitens elektropositiven und elektronegativen Hämoglobins. *Zeitsch. f. Krebs*, XXXII, 327.
- SITTENFIELD (M.-J.), JOHNSON (B.-A.) and JOBLING. — 1931. The demonstration of inhibitory substances in the filtrate of the Rous Chicken sarcoma and their separation from the active agent. *Amer. Journ. Cancer*, XV, 2275.
- SITTENFIELD and JOHNSON. — Concentration of the causative agent in the filtrate of the Rous Chicken sarcoma. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, XXVIII, 206, 1930.
- SITTENFIELD and JOBLING. — Demonstration of a Tumor-inhibiting substance in filtrate of Rous Chicken Sarcoma and in normal chicken sera. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, XXVIII, 517, 1931.
- SUGIURA (K.) and BENEDICT (S.-R.). — 1927. Fractionation of the Rous chicken sarcoma. *Journ. Cancer Res.*, XI, 164.

SUMIKOSHI (Y.). — Supplementary information concerning a biological study of sarcoma in chicken. I. *Trans. Japan. Pathol. Soc.*, 1929, 18, p. 600.

SUZUE (K.). — On the dried material of chicken sarcoma. *Trans. Japan. Pathol. Soc.*, 1929, XVII, p. 609 et 503.

XV. — THÉORIE DE GYE SUR LE DUALISME ÉTIOLOGIQUE

CUTLER (M.). — 1926. Critique of Doctor Gye's experiments. *Journ. Cancer Res.*, X, 269 ; A study of the supposed multiple factors in chicken sarcoma, *Ibid.*, 450.

GYE (W.-E.). — 1925. Discussion on filter-passing viruses and cancer *Brit. Med. Journ.*, II, 189.

GYE (W.-E.) and PURDY (W.-J.). — 1930. Rous sarcoma n° 1. Influence of mode of extraction on the potency of filtrates. *Brit. Journ. Exp. Path.*, XI, 244.

GYE (W.-E.) and PURDY (W.-J.). — *The cause of cancer* (1931), Cassell et C^o, London, p. 461.

GYE (W.-E.). — The etiology of malignant new growths. *Lancet* (1925), II, 109.

GYE (W.-E.) and MUELLER (J.-H.). — 1929. An experimental study of the etiology of chicken sarcoma I (Rous). *Journ. Exp. Med.*, XLIX, 125.

KOLMER (J.-A.) et HARKINS (M.-J.). — A further study of Gye's hypothesis on the etiology of malignant tumours. *Journ. of cancer Res.*, 1927, 11, p. 217.

FLU (P.-C.). — 1926. Le sarcome de Rous et la théorie de Gye sur la genèse des tumeurs malignes. *C. R. Soc. Biol.*, XCIV, 1315.

HARKINS (M.), SCHAMBERG (J.), KOLMER (J.) and KAST (C.). — 1926. Concerning Gye's hypothesis of the etiology of malignant tumors with special reference to the « specific factor ». *Journ. Cancer Res.*, X, 66.

XVI. — LEUCÉMIE ET SARCOME

ANDERSEN et BANG. — La leucémie ou leucose transmissible des poules. *Festschrift Bernhard Bang.*, 1928.

EHRENREICH (M.). — 1907. Weitere Mitteilungen über Tumoren bei Hühnern. *Med. Klinik.*, III, 514.

ELLERMANN (V.). — A new Strain of transmissible Leukemia in fowls. *J. Exp. Med.*, XXXIII, 539, 1929.

ELLERMANN (V.) et BANG. — *Centrabl. f. Bakt ; J. Abt, orig.*, XLVI, 1908 (cité par FÜRTH).

ELLERMANN (V.). — *The leucosis of fowls and Leucemia problems*, London, 1924, Gylendal.

- ELLERMANN (V.) and BANG (O.). — Experimentelle Leukämie bei Hühnern. *Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh.*, 1909, LXIII, 231.
- ELLERMANN (V.) and BANG (O.). — Experimentelle Leukämie bei Hühnern. *Zentralbl. f. Bakteriol.*, LXVI, 4, 595 and 609, 1908.
- FÜRTH. — Etude sur la nature de l'agent de la leucosis des oiseaux. *J. of Exp. Med.*, LV, n° 3, mars 1932, p. 465-479-495.
- FÜRTH. — Lymphomatose, myélomatose et endothéliome des poules causées par un virus filtrant. Exp. de transmission: *J. of Exp. Med.*, LVIII, n° 3, sept. 1933, p. 253.
- FÜRTH. — *J. of exp. Med.*, avril 1934 (endothéliome, étude morphologique).
- FÜRTH (J.) and MILLER (H. K.). — 1932. Studies on the nature of the agent transmitting leucosis of fowls. II. Filtration of leucemic plasma. *Journ. Exp. Med.*, LV, 479.
- MATHEWS (F.-P.). — Leuko chloroma in the Common Fowl, its relation to Myelogenic leukemia and its analogies to Chloroma in Man. *Arch. Path.*, 1929, VII, 442.
- OBERLING (Ch.) et GUÉRIN (M.). — La leucémie érythroblastique ou érythroblastose transmissible des poules. *Ass. fr. Cancer*, XXIII, n° 1, janv. 1934, p. 38-81.
- OBERLING (Ch.) et GUÉRIN (M.). — Lésions tumorales en rapport avec la leucémie transmissible des poules. *Assoc. fr. Cancer*, XXII, n° 3, mars 1933, pp. 186-212, 16 figures bibliographie.
- OBERLING (Ch.) et GUÉRIN (M.). — Nouvelles recherches sur la production de tumeurs malignes avec le virus de la leucémie transmissible des poules. *Ass. fr. Cancer*, XXII, n° 5, mai 1933, pp. 326, 359 (9 figures).
- PICKENS (E.-M.). — 1915-1916. Leukemia and pseudo-leukemia in the Common fowl. *Rep. N. Y. Sta. Vet. College*, 226.
- RÖTHE MEYER (A.) und ENGELBRETH-HOLM (J.). — Experimentelle Studien über die Beziehungen zwischen Hühnerleukose und Sarkom an der Hand eines Stammes von übertragbarer Leukose-Sarkom-Kombination, *Acta path. et microbiol. Scandinav.*, X ; 380-428, 1933. *Anal. A. J. of C.*, p. 888, vol. 20, avril 1934.
- SCHMEISSER (H. C.). — Spontaneous and experimental leukemia in the fowl. *J. Exp. Med.*, XXII: 820, 1915. Leukemia of the fowl ; spontaneous and experimental. *John. Hopkins Hosp. Rep.*, XVII, 551, 1915.
- WALBACH (G.). — Die Hühnerleukose, ein Modell der menschlichen Leukämie. *Med., Klin.*, 30 nov. 1932, p. 1665, n° 48.

XVII. — SARCOMES PAR GOUDRON

- CHOLDIN. — *Zeitsch. f. Krebsf.* (1927, XXV, 235.
- MAISIN et DUPUIS. — *Rev. Belge des Scs. Méd.* (1929, I, 409.

- MC INTOSH. — On the nature of the tumours induced in fowls by injections of tar. *The Brit. Journ. of Exper. Pathology* (1933), vol. XIV, n° 5, p. 422.
- (1933). *Proc. Roy. Soc.*, n° 113, 287.
- MURPHY and LANDSTEINER. — *Jour. Exper. Med.* (1925), XII, 807.
- PEACOCK (R.-P.). — Production of tumours in the fowl by carcinogenic agents (1) Tar (2) 1, 2, 5, 6 Dibenzanthracene-lead. *The Journ. of Pathology and Bacteriology* (1933), XXXVI, p. 141.
- STURM and MURPHY. — *Journ. Exper. Med.* (1928), XLVII, 493.

XVIII. — MALADIES A VIRUS. CARACTÈRES GÉNÉRAUX

- ALEXANDRE (J.). — 1931-32. Some intracellular aspects of life and disease. *Protoplasma*, XIV, 296.
- ALLOWAY (J.-L.). — 1932. The transformation in vitro of R pneumococci into S forms of different specific types by the use of filtered pneumococcus extracts. *Journ. Exp. Med.*, LV, 91.
- BAKER (S. L.) and MC INTOSH (J.). — 1927. The influence of ferment action upon the infectivity of the Rous sarcoma. *Brit. Journ. Exp. Path.*, VIII, 257.
- BAKER (S. L.). — 1926. The activation of filtrates of the Rous sarcoma by an agent in broth cultures of Jensen's rat sarcoma. *Brit. Journ. Exp. Path.*, VII, 377.
- BLUMENTHAL (F.). — 1927. Gibt es spezifische Krebsparasiten ? *Zeit. Bakt. Orig. Abt.*, I, civ., 11.
- BOYCOTT (A.-E.). — 1928. The transition from live to dead ; the nature of filterable viruses. *Proc. Roy. Soc. Med.*, XXII, 55.
- BRISTOL (L.-D.). — 1916. An enzyme theory of cancer etiology. *Med. Rec.*, LXXXIX, 180.
- CHAMPY (Ch.). — Quelques faits favorables à l'idée d'un virus cancéreux dans quelques cancers animaux (cancers de Gallinacées, cancers des Tritons). *Bull. Acad. Méd.*, 1932. CIII, n° 39, p. 1631.
- CLAUDE (A.) and HELMER (O. M.). — 1933. Properties of the causative agent of a chicken tumor. IX, Biochemistry of chicken tumor extracts. *Journ. Exp. Med.*, LVII (In preparation).
- DAWSON (M. H.) and AVERY (O. T.). — 1926-27. Reversion of avirulent « rough » forms of pneumococcus to virulent « smooth » types. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, XXIV, 943.
- DAWSON (M. H.). — 1928. The interconvertibility of « R » and « S » forms of pneumococcus. *Journ. Exp. Med.*, XLVII, 577.

- DAWSON (M. H.). — *Journ. Exper. Med.*, 1928, XLVII, 577 and 1930 ; LI, 99 and 127.
- DAWSON (M. H.). — 1930. The transformation of pneumococcal types I, II. *Journ. Exp. Méd.*, LI, 99, 123.
- DAWSON (M. H.) and SIA (R. H. P.). — 1931. In vitro transformation of pneumococcal types. A technique for inducing transformation of pneumococcal types in vitro. *Journ. Exp. Méd.*, LIV, 681.
- DOERR, BLEYER and SCHMIDT. — Ueber das Verhalten des Virus des Rous Sarkoms in der Blutzirkulation refraktärer und empfänglicher Tiere. *Z. f. Krebsf.*, XXXVI, 256, 1932.
- FRÄNKEL (E.). — Investigations into the blastogenic principle in fow sarcoma and their significance in the theory of the origin of malignant tumours. *Lancet*, 216, n° 5533, p. 538 (1929).
- FRÄNKEL (E.). — Untersuchungen über einen dispositionellen Faktor bei der Erzeugung des Roussarkoms. *Zeitschr. Krebsf.*, XXXII, p. 167 (1930).
- FRÄNKEL (E.). — Untersuchungen über die Roustumoren beim Huhn. *Zschr. f. Krebsf.*, XXIV (1927), p. 252 et 407 (1927).
- FRÄNKEL (E.). — Das Roussarkom beim Huhn III, *Ibidem* 27, 152 (1928).
- FRÄNKEL (E.). — Untersuchungen über das « Agens » des Roussarkoms. IV. Mitt. *Ibidem*, 27, 467 (1928).
- FRÄNKEL, MISLOWITZER et SIMKE. — Untersuchungen über das « Agens » des Roussarkoms. V. Mitt. *Ibidem*, XXVII, 477 (1928).
- FRÄNKEL et MISLOWITZER. — Versuche zur Isolierung des blastogenen Prinzipes beim Roussarkom. VI. Mitt. *Ibidem* XXIX, 491 (1929). ; VII. Mitt., *Ibidem*, XXIX, 498 (1929).
- FRÄNKEL (E.) et MISLOWITZER (E.). — Ueber das etiologische Agens des Roussarkoms IX. Mitt. *Zschr. f. Krebsf.*, XXXI, 178 (1930).
- FRÄNKEL (E.). — Studien zur Geschwulstentstehung am Roussarkom. *Klin. Woch.*, IX, 1064 (1930).
- HAAM (E.) and BERGEL (A.). — Zur Uebertragbarkeit des infektiösen Hühnersarkoms (Peyton Rous). *Zeits. Ges. exper. Med.* (1931), LXXV, p. 177.
- HOFFMAN (D. C. F.), PARKER and WALTER (T. T.). — 1931. The effect of testicular extract on the Rous sarcoma. *Amer. Journ. Path.*, VII, 523.
- LEWIN (C.). — 1925. Invisibler Virus und maligne Geschwülste. *Zeits. Krebsf.*, XXII, 455.
- LEWIS (M. R.). — 1931. The production of tumors by means of purified (protein removed) tumor extracts. *Amer. Journ. Cancer*, XV, 2248.
- LEWIS (M. R.) and COSSMAN (H.). — 1928-29, The catalase of malignant tissue. *Amer. Journ. Physiol.*, LXXXVII, 584.

- LEWIS (M. R.) and MENDELSON (W.). — 1931. Purified (protein-free) virus of chicken tumor n° 1. *Amer. Journ. Hyg.*, XIII, 639.
- LEWIS (M. R.) and ANDERVONT (M. B.). — 1928. The inactivation of the chicken tumor virus by means of calcium compounds. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, XLII, 191.
- LEWIS (M. R.) and ANDERVONT (M. B.). — 1927. The inactivation of the chicken tumor virus by means of carmine. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, XI, 265. The adsorption of certain viruses by means of particulate substances. *Amer. Journ. Hyg.*, VII, 505. The inactivation of the chicken tumor virus by means of aluminium compounds. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, XLI, 185.
- LOJIKIN (M.) and VINSON (C. G.). — 1931. Effect of enzymes upon the infectivity of the virus of tobacco mosaic. *Contrib. Bayer Thompson Inst.* III, 147. *Editorial* 1932. Crystallized filtrable virus. *Journ. Amer. Med. Assn.*, XCIX, 656.
- MACKENZIE (R. D.) and STURM (E.). — 1928. Some factors determining the localization of a chicken tumor agent. *Journ. Exp. Med.*, XLVII, 345.
- MASCHMANN (E.). — 1931. Beiträge zur Kenntnis des carcinogenen Agens des Hühnersarkoms von P. Rous. *Klin. Wochenschr.*, X, 358.
- MASCHMANN (E.) und ALBRÄCHT (B.). — 1931. Beiträge zur Kenntnis des carcinogenen Agens des Hühnersarkoms von P. Rous. *Zeits. Physiol. Chem.*, CXCVI, 241.
- MILONE (S.). — 1928. Sull' assorbimento superficiale dell'agente del sarcoma dei polli di Peyton Rous. *Arch. Sci. Med.*, LII, 321.
- MUELLER (M. J.). — 1928. The effect of oxydation of filtrates of a chicken sarcoma (chicken tumor I Rous). *Journ. Exp. Med.*, XLVIII, 343.
- NAKAHARA (W.) and YAOI (M.). — 1930. Effect of freezing and thawing on the extractability of the alleged chicken sarcoma agent. *Sci.*, LXXII, 277.
- MURPHY (S.-B.). — Discussion of some properties of the causative agent of a chicken tumor. *Trans. Assoc. Amer. Phys.*, 1931, XLVI, p. 182.
- STUMM et DURAN REYNALS. — VIII. The effect of testicle extracts on the rate of growth of chicken tumor I à VII. *J. exp. Med.*, 1932, LV, p. 441; *J. exp. Med.*, LVI, pp. 91, 106, 117, 483, 705, 711.
- NOYES (H. M.), SUGIURA (K.) and FALK (K. G.). — Studies on enzyme action. XLIV. The comparative lipase action of some transplantable rat, mouse, and chicken tumors. *Journ. Cancer Res.*, X, 422.
- PULCHER (C.). — 1928. Sulla cataforesi del virus del sarcoma di Peyton Rous. *Arch. Sci. Méd.*, LII, 355.
- RIVERS (T. M.). — 1927. Filterable viruses. A. critical review. *Journ. Bact.*, XIV, 217.
- SIA (R. P.) and DAWSON (M. H.). — 1931. In vitro transformation of

- pneumococcal type II. The nature of the factor responsible for the transformation of pneumococcal types. *Journ. Exp. Med.*, LIV, 701.
- SITTENFIED (M. J.), JOHNSON (B. A.) and JOBLING (J. W.). — 1930-31. Demonstration of a tumor-inhibiting substance in filtrate of Rous chicken sarcoma and in normal chicken sera. *Proc. Soc. Exp. Biol., Med.*, XXVIII, 517. ; 1931. The demonstration of inhibitory substances in the filtrate of the Rous chicken sarcoma and their separation from the active agent. *Amer. Journ. Cancer*, XV, 2275.
- SOMEKAWA (E.). — On the Enzymes of chicken sarcoma. *Sci. Papers Inst. Phys. et Chem. Res. Japan*, XVIII, 23, 1932.
- VINZENT (R.). — 1926. Les plus récents travaux sur l'origine parasitaire microbienne du cancer. *Paris Med.*, LIX, 284.
- WOLLMAN (E.) et URBAIN (A.). — Bactériologie et tumeurs filtrables. Réaction de fixation dans le sarcome de Rous. *C. R. Acad. Sciences*, 184, 1210, 1927.
- WOLLMAN (E.). — 1928. Bactériophagie et processus similaires. Stérédité ou infection ? *Bull. Inst. Pasteur*, XXVI, 1.
- YAOI (St.) and HAKAHARA (W.). — 1926. Some peculiarities of the oxydation-reduction system in chicken sarcoma tissue. *Sci. Rep. Gov. Inst. Infec. Diseases*, Tokyo, V, 229.
- The glutathione contents of malignant tumors, especially the Rous chicken sarcoma. *Proc. Imper. Acad.*, II, 449.
- 1927. Failure of chicken sarcoma to reduce methylene blue, and its relation do lowered oxygen tension. *Proc. Imper. Acad.*, III, 102.

XIX. — REPRODUCTION DES TUMEURS DES MAMIFÈRES PAR INJECTION
DU SANG OU DU FILTRAT

- ARNARDI. — *Tumori*, 5, n° 3, 561, 1929.
- BLUMENTHAL (F.), AULER et SOLECKA. — *Z. f. Krebsf.*, XXV, H. 3/4 (1927).
- JONESCU (P.). — Ueber das Vorkommen von Geschwulstzellen im strömenden Blut von Tieren mit Impftumoren. *Z. f. Krebsf.*, XXXIII, 264, 1930.
- LIPSCHÜTZ (B.). — *Wien. Klin Wschr.*, 1929, 1593.
- MISAO NAKANO. — *Gann (jap.)*, XXIII, 1929.
- FINOZZI (F.). — *Z. f. Krebsf.*, VI (1925).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
LIVRE I. — Rappel de quelques notions relatives aux tumeurs spontanées des Oiseaux.....	3
LIVRE II. — Énumération et comparaison des tumeurs reproduites.....	6
LIVRE III. — Caractères communs généraux, d'ordre histologique et biologique	35
LIVRE IV. — Historique de la question, analyse histo-physiopathologique des évolutions cellulaires spontanées ou expérimentales dans les Sarcomes de la poule.....	60
LIVRE V. — Données nouvelles introduites par le sarcome expérimental du goudron, la leucémie des poules et la sérologie.....	92
LIVRE VI. — Conclusions sur la nature de l'agent pathogène.....	114
LIVRE VII. — Homologies avec les sarcomes des Mammifères.....	132
CONCLUSION.....	145
BIBLIOGRAPHIE	149

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. Bussière. — 21-6-1934.

